

Aus der Klinik für Innere Medizin II
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie
(Leiter: Prof. Dr. med. Martin Gramatzki)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DIE ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION
MIT BEAM- ALEMTUZUMAB KONDITIONIERUNG RASCH
NACH INDUKTIONSTHERAPIE HAT FÜR PATIENTEN MIT
T- ZELL- NON- HODGKIN LYMPHOMEN
KURATIVES POTENZIAL**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian- Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Anna Czajczyńska

aus Posen, Polen

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Gramatzki

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.05.2018

gez.: Prof. Dr. J. Roider

(Vorsitzender des Promotionsausschusses)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung	1
1.1. Die Subklassifikation von T- und NK- NHL	2
1.2. Prävalenz der Subtypen von T- NHL und NK/T- NHL	3
1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei T- NHL und NK/T- NHL	3
1.4. Prognose und Überlebenszeiten bei T- NHL und NK/T- NHL unter konventioneller Chemotherapie	4
2. Methoden.....	6
2.1 Patientenkollektiv	6
2.2. Vortherapien und Status der Patienten vor Beginn der Induktionstherapie	7
2.2.1. Vortherapien	7
2.2.2. Status der Patienten vor Beginn der Induktionstherapie	8
2.3. CLAEG Protokoll.....	9
2.4. Transplantation.....	11
2.4.1. Konditionierung.....	11
2.4.2. Anti- T- Zell- Therapie und Immunsuppression.....	12
2.4.3. Spender und Stammzellen	13
2.4.4. Prophylaxe und Therapie der Infekte in Leukopenie sowie CMV- Monitoring.....	14
2.4.5. Supportive Bluttransfusionen und Blutprodukte	14
2.5. Statistische Auswertung	14
3. Ergebnisse	16
3.1. Therapieansprechen auf die CLAEG- Therapie und Stadium der Erkrankung vor Transplantation.....	16
3.2. Therapieansprechen und Letalität nach der Transplantation	18
3.2.1. Therapieansprechen in der Patientengruppe mit Z. n. auto- PBSZT in der Vorgeschichte	20
3.2.2. Therapieansprechen auf DLI	20
3.2.3. Letalität.....	21
3.3. Akute Therapietoxizität.....	23
3.4. Infektiöse Komplikationen periprozedural.....	24

3.5.	Engraftment	26
3.6.	GVHD	27
3.6.1.	aGVHD	27
3.6.2.	cGVHD	27
4.	Diskussion	29
5.	Zusammenfassung	39
6.	Literaturverzeichnis	41
7.	Danksagung	46
8.	Lebenslauf	47

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
aGVHD	akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (acute graft-versus-host disease)
AITL	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (angioimmunoblastic T cell lymphoma)
ALCL	anaplastisches großzelliges Lymphom (anaplastic large cell lymphoma)
Alk	Anaplastische- Lymphom- Kinasene-1 (anaplastic lymphoma kinase-1)
ALL	akute lymphatische Leukämie (acute lymphocytic leukemia)
allo- PBSZT	allogene periphere Blutstammzelltransplantation
AraC	Cytarabin, Cytosin-Arabinosid
ATLL	T- Zell Leukämie/ Lymphom der Erwachsenen (adult T- cell leukemia/ lymphoma)
auto- PBSZT	autologe periphere Blutstammzelltransplantation
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BCNU	Carmustin
BEAM	Carmustin/ Etoposidphosphat/ Cytosin-Arabinosid/ Melphalan
B- NHL	B- Zell- Non- Hodgkin Lymphom (B-cell non-Hodgkin lymphoma)
cGVHD	chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (chronic graft-versus-host disease)
CHOEP	Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Etoposidphosphat/ Prednison
CHOP	Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Prednison
CLAEG	Cladribin/ Cytosin-Arabinosid/ Etoposidphosphat/ G-CSF
CMV	Cytomegalovirus
CR	komplette Remission (complete remission)
CSA	Cyclosporin A
Cy	Cyclophosphamid
D	Spender (donor)
Dexa	Dexamethason
DHAP	Cisplatin/ Cytosin-Arabinosid/ Dexamethason
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DLI	Spenderlymphozyten-Infusion (donor lymphocyte infusion)
E	Empfänger
EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (Enteropathy-associated T cell lymphoma)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EFS	Ereignis-freies Überleben (event-free survival)
EN NK/T-NHL	extranodales NK/T- NHL (extranodal NK/T- NHL)
FMC	Fludarabin/ Cyclophosphamid/ Mitoxantron
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor

GVHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease)
GVL	Transplantat-gegen-Leukämie/-Lymphom Reaktion (graft-versus-leukemia/lymphoma reaction)
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HLA-A	humane Leukozytenantigene Typ A (human leukocyte antigen type A)
HTLV-1	humanes T-lymphotropes Virus 1
i.th.	intrathekal
i.v.	intravenös
ICE	Ifosphamid/ Carboplatin/ Etoposidphosphat
KG	Körpergewicht
KNOSPE	Chlorambucil/ Prednison
m	männlich
MAC	myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning)
MMF	Mycofenolat Mofetil
MMUD	HLA- differenter Fremdspender (Mismatched Unrelated Donor)
MOF	Multiorganversagen (multiple organ failure)
MRD	HLA- kompatibler Familienspender (Matched Related Donor)
MTX	Methotrexat
MUD	HLA- kompatibler Fremdspender (Matched Unrelated Donor)
NHL	Non- Hodgkin Lymphom
NK	natürliche Killerzellen (natural killer cells)
NRM	nicht rezidivbedingte Letalität
OS	Gesamtüberlebenszeit (Overall survival)
PD	Progress (progressive disease)
PFS	progressionsfreie Überlebenszeit (progression-free survival)
PR	partielle Remission (partial remission)
PTCL-NOS	peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert (peripheral T-cell lymphoma-Not-Otherwise-Specified)
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (post-transplant lymphoproliferative disorder)
R	Rezidiv (relapse)
R- CHOEP	Rituximab/ Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Etoposidphosphat/ Prednison
R- CHOP	Rituximab/ Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Prednison
Ref	primär therapierefraktär (primary refractory disease)
RIC	dosisreduzierte Konditionierung (reduced- intensity conditioning)
S	Sepsis

s.c.	subcutan
SCB	supportive Gabe von Stammzellen nach erfolgter Stammzelltransplantation (stem cell boost)
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
T- NHL	T- Zell Non-Hodgkin Lymphom (T-cell non-Hodgkin lymphoma)
Tag+ SCT	Tag+ nach der allogenen Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
T-PLL	T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T cell prolymphocytic leukemia)
TRM	behandlungsbedingte Letalität
VOD	venöse okklusive Leberkrankheit
VP16	Etoposidphosphat
w	weiblich
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Die T- Zell Non- Hodgkin Lymphome (T- NHL) einschließlich der Natürliche-Killerzellen/ T- Zell Non Hodgkin Lymphome (NK/T- NHL) sind maligne Neoplasien, die entsprechend aus den peripheren T- Zellen oder natürlichen Killerzellen ausgehen. Sie sind in der westlichen Hemisphäre seltene Lymphome und machen ca. 10-15 % aller Non- Hodgkin Lymphome (NHL) weltweit aus (Swerdlow et al., 2008). Die Gruppe von T- NHL ist sehr heterogen und eine präzise histopathologische Subklassifikation der T- NHL ist häufig sogar in den Händen von erfahrenen und im Gebiet von NHL spezialisierten Experten problematisch (Vose et al., 2008). Die Prävalenz der T- NHL und ihrer Subtypen ist in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich, wobei sowohl genetische als auch infektiöse Faktoren als potenzielle Ursachen für die regionalen Variationen der Prävalenz diskutiert werden (Swerdlow et al., 2008; Vose et al., 2008). Die T- NHL werden häufiger bei Männern und bei älteren Patienten (medianer Alter ca. 60 - 62 Jahre) diagnostiziert (Vose et al., 2008; Weisenburger et al., 2011), obwohl der Altersgipfel vom histopathologischen Subtyp des T- NHL abhängig zu sein scheint (Arrowsmith et al., 2003). Bis auf wenige Ausnahmefälle weisen diese Lymphome einen aggressiven Verlauf mit schlechter Prognose auf. Viele Patienten mit T- NHL befinden sich bei der Erstdiagnosestellung bereits im weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und präsentieren sich mit einer B- Symptomatik (Coiffier l. et al., 1990; Weisenburger et al., 2011). Mit der konventionellen Chemotherapie kann zwar bei den Patienten mit T- NHL initial eine Remission erzielt werden, im langfristigen Verlauf versagt aber diese Therapie häufig und sowohl Früh- als auch Spätrezidive treten auf (Arrowsmith et al., 2003; Coiffier l. et al., 1990). Bisher gibt es keine etablierte Standardtherapie für Patienten mit T- NHL, die auf die Erstlinientherapie mit konventioneller Chemotherapie nicht angesprochen haben oder nach der Therapie ein Rezidiv oder Progress der Erkrankung erlitten haben. Mit Chemotherapeutika alleine, auch in eskalierter Dosis oder in Form von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (auto- PBSZT) kann besonders bei den Patienten mit therapieresistenten und therapierefraktären T- NHL keine Besserung der Überlebenszeiten erreicht werden und eine dringende Notwendigkeit für die Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien für die T- NHL wird in der Literatur breit diskutiert (Chen et al., 2008; Rodríguez et al., 2007; Mercadal et al., 2008). Eine allogene Stammzelltransplantation (allo- PBSZT) stellt dank des posttransplantationem einsetzenden Transplantat-gegen-Leukämie/-Lymphom Immunphänomens (graft-versus-leukemia/ lymphoma reaction; GVL) einen kurativen Therapieansatz bei vielen hämatologischen Neoplasien dar (Horowitz et al., 1990). Diese Therapieoption war aber lange Zeit aufgrund der nur bis etwa 40 Jahre anwendbaren myeloablativen Konditionierungsprotokolle (MAC, myeloablative conditioning) mit

einer hohen Rate an schweren Komplikationen sowie aufgrund von schwerwiegenden Folgen einer potenziell möglichen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease; GVHD) auf jüngere Patienten ohne relevante Komorbiditäten beschränkt. Ältere Patienten oder solche mit Begleiterkrankungen sowie intensiv vorbehandelte Patienten wurden häufig von dieser Therapieoption aufgrund der hohen periprozeduralen Risiken ausgeschlossen. Die Überlebenszeiten ohne Therapie oder unter palliativer Therapie bei fortgeschrittenen T- NHL sind im Regelfall auf wenige Wochen begrenzt (Arrowsmith et al., 2003).

In dieser Dissertation wird eine auf einer reduzierten Konditionierung (RIC, reduced- intensity conditioning) und Immuntherapie im Sinne eines GVL- Effektes und einer gegen die T- Zellen gezielt gerichteten Antikörpertherapie basierte Therapieoption mit kurativem Potenzial für Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierenden und therapieresistenten T- NHL vorgestellt. Zudem wird eine intensive Chemotherapie vor der allo- PBSZT vorgestellt, die zu einer Krankheitskontrolle und Transplantationsfähigkeit führen soll. Die therapieassoziierten Risiken dieser Behandlungsoption sind, insbesondere unter Berücksichtigung der infausten Prognose der Patienten, auch bei älteren Patienten und auch im Falle einer fremdallogenen Stammzelltransplantation bei Fehlen eines HLA- kompatiblen verwandten Stammzellspenders tolerabel.

1.1. Die Subklassifikation von T- und NK- NHL

Die Subklassifikation von T- und NK- NHL erfolgt nach WHO (Swerdlow et al., 2008):

1) Unreife Precursor-T-Zell-Lymphome/Leukämien

Precursor-T-lymphoblastisches Lymphom

Precursor-T-Zell lymphoblastische Leukämie

2) Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen

T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL)

T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten

Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen

Aggressive NK-Zell-Leukämie

T-Zell-Leukämie/Lymphom der Erwachsenen HTLV1-positiv (ATLL)

Systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung der Kindheit

Hydra vakziniform-ähnliches Lymphom

Subkutanes Pannikulitis-artiges T- Zell- Lymphom

Mycosis fungoides

Sézary Syndrom

Primär kutane CD30-positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen

- Lymphomatoide Papulose
- Primär kutanes anaplastisch-großzelliges Lymphom

Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome

- primär kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD4-positives klein/medium T-Zell-Lymphom

Extranodales NK/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (EN NK/T- NHL)

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert (PTCL-NOS)

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)

Anaplastisches großzelliges Lymphom, Anaplastische- Lymphom- Kinase-1 positiv (ALCL Alk pos.)

Anaplastisches großzelliges Lymphom, Anaplastische- Lymphom- Kinase-1 negativ (ALCL Alk neg)

1.2. Prävalenz der Subtypen von T- NHL und NK/T- NHL

Der häufigste Subtyp von T- NHL in Europa und Nordamerika ist das PTCL- NOS. In Asien sind das NK/T- NHL und T- Zell Leukämie/ Lymphom der Erwachsenen (ATLL), wobei eine Assoziation mit einer in diesen Regionen hohen Prävalenz von Infektionen mit humanem T-lymphotropen Virus- 1 (HTLV-1) und mit Epstein-Barr-Virus (EBV) diskutiert wird (Vose et al., 2008). Enteropathie-assoziiertes T- NHL kommt am häufigsten in Europa vor, dies wird mit genetischen Faktoren, wie mit einem häufigen Vorkommen von HLA DQ2 und HLA DQ8 Allelen in Nord Europa erklärt (Vose et al., 2008). ALCL kommt häufig in Nordamerika vor (Arrowsmith et al., 2003; Vose et al., 2008).

1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei T- NHL und NK/T- NHL

Die T- NHL werden häufig bei älteren Patienten diagnostiziert, der mediane Alter liegt bei ca. 60 - 62 Jahren (Vose et al., 2008; Weisenburger et al., 2011). In einigen Studien (Arrowsmith et al., 2003) wurden signifikante Unterschiede bzgl. des Alters der Patienten bei der Erstdiagnosestellung in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp beobachtet: ALCL wird häufiger bei jüngeren Patienten (medianer Alter ca. 32,5 Jahre) als PTCL- NOS (medianer Alter 57,5 Jahre) und das angioimmunoblastische Lymphom (medianer Alter 60 Jahre) diagnostiziert. Männer werden häufiger

als Frauen durch die T- NHL betroffen (1,9:1) (Arrowsmith et al., 2003; Vose et al., 2008; Weisenburger et al., 2011).

1.4. Prognose und Überlebenszeiten bei T- NHL und NK/T- NHL unter konventioneller Chemotherapie

Patienten mit T- NHL haben im Vergleich zu den Patienten mit B- Zell- Non- Hodgkin Lymphomen (B- NHL) deutlich schlechtere Prognose und befinden sich bei der Erstdiagnosestellung meistens im fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung (Coiffier 1. et al., 1990). Das Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie ist zwar mit den B- NHL vergleichbar, die T- NHL zeigen aber signifikant schlechtere Überlebenszeiten (Coiffier 1. et al., 1990). Trotz der Chemotherapie und initial eines guten Therapieansprechens bis sogar zum Erreichen einer kompletten Remission rezidivieren die T- NHL häufig schnell und manchmal auch erst später nach der Therapie (Arrowsmith et al., 2003; Coiffier 1 et al., 1990). Der langfristige Therapieerfolg ist bei T- NHL deutlich schlechter als bei B- NHL. Nach der für Lymphome konventionellen anthrazyklinhaltigen Therapie erreichen Patienten mit B- NHL nach ca. 2 Jahren ein Plateau in den Überlebenskurven, Patienten mit T- NHL rezidivieren kontinuierlich weiter (Coiffier 1. et al., 1990). Der T- Phänotyp ist als ein unabhängiger Faktor für die Früh- und Spätrezidive prognostisch ungünstig und beeinflusst die Gesamtüberlebenszeit (OS) negativ (Coiffier 1. et al., 1990). Die Überlebenszeiten unter palliativer Therapie sind auf wenige Monate und ohne Therapie bis auf wenige Wochen begrenzt (Arrowsmith et al., 2003). Die Gesamtüberlebenszeit (OS) und progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) sind für die T- NHL insgesamt schlecht: OS (1 Jahr) 69%; OS (5 Jahre) 32% und PFS (1 Jahr) 46%, PFS (5 Jahre) 20% (Weisenburger et al., 2011). Nur ein primär kutanes ALCL (Arrowsmith et al., 2003; Vose et al., 2008) und ALCL Alk pos. (Vose et al., 2008) zeigen bessere Überlebenszeiten.

Tabelle 1.0 Überlebenszeiten für T- und NK/T- NHL Subtypen (International T- Cell Lymphoma Project) (Vose et al., 2008)

Subtyp	OS (5J)	PFS (5J)
PTCL- NOS	32%	20%
AITL	32%	18%
NK/T- NHL	32%	-
ATLL	14%	12%
ALCL Alk pos.	70%	60%
ALCL Alk neg.	49%	36%
Primär kutanes ALCL	90%	55%
Subkutanen Pannikulitis-artiges T- NHL	64%	24%
EATL	20%	4%
Hepatosplenisches T- NHL	7%	0%
Nasales NK/T- NHL	42%	29%
Extranasales NK/T- NHL	9%	6%
NK-Zell Leukämie/ Lymphom	9%	-

PTCL- NOS, peripheres T- Zell- Lymphom nicht spezifiziert; AITL, angioimmunoblastisches T- Zell- Lymphom; NK/T- NHL, natürliche Killerzellen/T- Zell Non- Hodgkin Lymphom; ATLL, T- Zell Leukämie/ Lymphom der Erwachsenen; ALCL Alk pos./ neg., anaplastisches großzelliges Lymphom Anaplastische- Lymphom- Kinase-1 positiv/ negativ; EATL, Enteropathie- assoziiertes T- Zell- Lymphom; OS, Gesamtüberlebenszeit; PFS, progressionsfreie Überlebenszeit.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Vom Juni 2005 bis Dezember 2010 (Zeitraum von 5,5 Jahren) wurden insgesamt 24 konsekutiv in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie des UKSH, Campus Kiel vorgestellte Patienten mit rezidierten oder therapeutisch nicht ausreichend ansprechenden T- Zell- Lymphomen einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Vor Beginn der Konditionierung mit anschließender peripherer Blutstammzelltransplantation wurde Patienten eine Salvage- Chemotherapie, in den meisten Fällen nach dem CLAEG- Protokoll (Cladribin/ Cytosin-Arabinosid/ Etoposidphosphat/ Granulozyten- Kolonie stimulierender Faktor (Gökbuget 2. et al., 2011)), angeboten. In der Patientenzielgruppe überwogen Erwachsene (n=22), davon waren 16 Männer und 6 Frauen. Zwei von insgesamt 24 behandelten Patienten waren Kinder (zwei 11- jährige Knaben). Das mediane Alter der Patienten betrug bei der Transplantation 53 Jahre (11 bis 65 Jahre). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung waren 18 Patienten im Stadium IV und je 3 Patienten im Stadium III und II der Erkrankung. In der behandelten Patientenkohorte wurden folgende histologische Subtypen des T- Zell- Lymphoms diagnostiziert (Tabelle 2.1.):

- peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert (n=9)
- angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (n=5)
- anaplastisches großzelliges Lymphom (n=4, davon 3 Alk negativ, 1 Alk positiv)
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (n=2)
- T-Zell-Prolymphozytenleukämie (n=1)
- extranodales NK/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (n=1)
- NK/ T-Zell-Lymphom (n=1)
- lymphoblastisches T-Zell-Lymphom (n=1)

Die konventionellen Therapiemöglichkeiten waren bei allen Patienten erschöpft worden und die allogene Stammzelltransplantation stellte die einzige verbleibende Behandlungsmöglichkeit mit einem potenziell kurativen Therapieansatz dar. Alle Patienten wurden nach internen Standards ausführlich über die vorgesehene Therapie, die potenziellen Risiken und möglichen Komplikationen der Behandlung aufgeklärt und willigten schriftlich in das Transplantationsverfahren ein.

Tabelle 2.1. Patientenkollektiv

Nr.	Geschlecht	Alter bei allo-PBSZT	Diagnose	Stadium bei ED*	Status vor Induktionstherapie
1	w	58	ALCL, Alk neg.	IIB	resistant R
2	m	34	PTCL-NOS, lymphoepithelioid	IIB	PD
3	m	58	EATL	IVA	R
4	m	57	PTCL-NOS	IV AS	PD
5	m	44	PTCL-NOS	III BS	resistant R
6	m	54	EATL, Alk neg.	III A	R
7	w	54	PTCL-NOS, lymphoepithelioid	IV B	PD
8	m	38	AITL	IV B	PD
9	m	36	AITL	IVB	PD**
10	m	11	EN NK/T- NHL, nasaler Typ	IVA	PD
11	w	53	T-PLL	IVA	PR1
12	m	63	PTCL-NOS	IVB	R
13	m	28	ALCL, Alk pos.	II A	R
14	m	32	blastisches NK/T- NHL	IVA	R
15	w	65	PTCL-NOS	IV B	PD
16	m	53	AITL	IV B	R
17	m	54	ALCL, Alk neg.	IVB	PD
18	m	65	ALCL, Alk neg.	IVA	PD
19	m	57	PTCL-NOS	IVA	PD
20	m	52	PTCL-NOS	IV BE	PD
21	m	54	AITL	IV A	PD
22	w	51	AITL	IV B	R
23	m	11	Lymphoblastisches T- NHL	III	PD
24	w	26	PTCL-NOS	IV A	PD

w, weiblich; m, männlich; allo- PBSZT, allogene periphere Blutstammzelltransplantation; ALCL Alk pos./ neg., anaplastisches großzelliges Lymphom Anaplastische- Lymphom- Kinase-1 positiv/ negativ; PTCL- NOS, peripheres T- Zell- Lymphom nicht spezifiziert; EATL, Enteropathie- assoziiertes T- Zell- Lymphom; AITL, angioimmunoblastisches T- Zell- Lymphom; EN NK/T- NHL, extranodales natürliche Killerzellen/T- Zell Non-Hodgkin Lymphom; T- PLL, T- Zell- Prolymphozytenleukämie; R, Rezidiv; PD, Progress; PR, partielle Remission; *Ann-Arbor Klassifikation für maligne Lymphome; **initial V. a. Rezidiv des aus der Vorgeschichte bekannten Hodgkin Lymphoms, Diagnose bei Progress der Erkrankung nach Therapie mit 2 Zyklen DHAP revidiert.

2.2. Vorthapien und Status der Patienten vor Beginn der Induktionstherapie

2.2.1. Vorthapien

Vor Beginn der Induktionstherapie mit CLAEg nachfolgend mit Konditionierung mit anschließender allo- PBSZT wurden die Patienten mit median 2 Therapielinien (0-4 Therapielinien) vorbehandelt (Tabelle 2.2.). Neun Patienten wurden mit einer Therapielinie, 11 Patienten mit 2 Therapielinien und 3 Patienten mit 4 Therapielinien behandelt. Ein Patient war in der Vorgeschichte wegen eines Hodgkin Lymphoms intensiv therapiert und nach der Diagnosestellung eines angioimmunoblastischen T- Zell Lymphoms hat direkt eine Induktionstherapie mit 2 Zyklen CLAEg erhalten. Vier Patienten haben

sich im Rahmen der vorausgegangenen Behandlung ihres T- Zell- Lymphoms einer autologen Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie unterzogen. Ein weiterer Patient war in der Vorgeschichte mit 4 Zyklen MegaCHOEP (dosisesklierter CHOEP- Protokoll mit supportiver Gabe von Stammzellen (Nickelsen et al., 2009)) und jeweils nach den 3 letzten Zyklen mit anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt. Die allen 5 Patienten, die in der Vorgeschichte autolog stammzelltransplantiert worden sind, haben entweder ein Rezidiv oder Progress innerhalb von median 9 Monaten nach der autologen Stammzelltransplantation erlitten. Vor der Induktionstherapie mit CLAEG und Konditionierung mit anschließender allo- PBSZT wurden 5 Patienten wegen des T-NHL loco-regional bestrahlt. Ein Patient mit Enteropathie-assoziiertem T-Zell-Lymphom wurde bei einem primär abdominellen Befall mit mehrfacher Dünndarmperforation und im weiteren Verlauf mit abdominellem Rezidiv vor der allo- PBSZT operativ versorgt. Ein von den allogenen stammzelltransplantierten Patienten erhielt posttransplantationem bei Rezidiv eine Spenderlymphozyten Infusion (DLI) und im weiteren Verlauf die zweite Hochdosischemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation von einem anderen nicht verwandten Spender.

2.2.2. Status der Patienten vor Beginn der Induktionstherapie

Vor Beginn der Induktionstherapie waren alle Behandelten bis auf einen Patienten im Progress oder im Rezidiv des Lymphoms. Ein Patient (Tabelle 2.1.; Nr. 9) wurde mit der Chemotherapie nach dem CLAEG Protokoll formal bei Erstdiagnosestellung eines angioimmunoblastischen T- Zell- Lymphoms behandelt. Bei dem Patienten war in der Vorgeschichte ein Hodgkin Lymphom vom Mischtyp bekannt gewesen und bei einem initial diagnostizierten Rezidiv des Lymphoms zwei Zyklen DHAP (Cisplatin/ Cytosin-Arabinosid/ Dexamethason) und involved field Bestrahlung durchgeführt. Nach der Therapie wurde bei Progress der Erkrankung die Diagnose des Rezidivs eines Morbus Hodgkin revidiert und retrospektiv als Erstmanifestation des AITL bewertet. Praktisch befand sich der Patient zum Zeitpunkt der CLAEG Therapie ebenso im Progress des T- Zell- Lymphoms. Eine Patientin wurde mit CLAEG Protokoll in PR1 (erste partielle Remission) behandelt (Tabelle 2.1.; Nr. 11).

Tabelle 2.2. Vortherapien vor Einleitung einer Salvage- Therapie mit CLAEG und anschließender Konditionierung und allo-PBSZT

Pat Nr.	Therapielinien			
	I.	II.	III.	IV.
1	CHOP	Dexa-BEAM	TBI-Cy-auto PBSZT	FMC
2	CHOP			
3	CHOP	CHOP		
4	Chlorambucil-Dexa	CHOP	Dexa-BEAM	MTX
5	MegaCHOEP	FMC		
6	CHOP	ICE, BEAM-Cam-auto PBSZT		
7	CHOP	DHAP		
8	CHOP			
9	*			
10	NHL BFM 95**	Etoposid/ Cyclophosphamid		
11	FMC			
12	CHOEP	FMC	Dexa-BEAM	BEAM-auto PBSZT
13	CHOP	DHAP, BEAM-Cam-auto PBSZT		
14	CHOEP			
15	R-CHOP			
16	CHOEP			
17	Bexaroten	DHAP		
18	CHOEP	CHOEP		
19	R-CHOP	R-CHOEP		
20	CHOEP			
21	CHOEP	DHAP		
22	BEACOPP			
23	EURO-LB-02 Studie	ALL BFM 2000***		
24	KNOSPE			

CHOP, Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Prednison; Dexa, Dexamethason; MegaCHOEP, dosiseskalierter CHOEP- Protokoll mit supportiver Gabe von Stammzellen; NHL BFM 95, Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin-Lymphomen und akuter B-Zell-Leukämie; FMC, Fludarabin/ Cyclophosphamid/ Mitoxantron; CHOEP, Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)/ Vincristin (Oncovin)/ Etoposidphosphat/ Prednison; R-CHOP/CHOEP, Rituximab-CHOP/CHOEP; BEACOPP, Cyclophosphamid/ Etoposidphosphat/ Adriamycin/ Procarbazin/ Vincristin (Oncovin)/ Bleomycin/ Prednison; EURO-LB-02 Studie, Therapieoptimierungsstudie, internationale multizentrische Therapiestudie der EICNHL-Gruppe (European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma); KNOSPE, Chlorambucil/ Prednison; BEAM, Carmustin/ Etoposidphosphat/ Cytosin-Arabinosid/ Melphalan; ICE, Ifosphamid/ Carboplatin/ Etoposidphosphat; Cam, Alemtuzumab; auto- PBSZT, autologe periphere Blutstammzelltransplantation; DHAP, Cisplatin/ Cytosin-Arabinosid/ Dexamethason; ALL BFM 2000, ALL-BFM-Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie; TBI, Ganzkörperbestrahlung; Cy, Cyclophosphamid; MTX, Methotrexat; *Patient wegen eines Hodgkin Lymphoms in der Vorgeschichte intensiv therapiert; **Therapie angelehnt an NHL BFM 95 Studie ***Therapie angelehnt an ALL BFM 2000 Studie.

2.3. CLAEG Protokoll

Vor Einleitung ins Transplantationsverfahren wurde aufgrund der aktiven Phase der Erkrankung zur Re- Induktion (bzw. bei einer Patientin von 24 allen Patienten zur Konsolidierung bei partieller Remission) und somit zur Verbesserung des Ausgangsstatus vor Transplantation sowie zum

Zeitgewinn für die parallel laufende Spendersuche eine Salvage- Chemotherapie verabreicht. In den meisten Fällen (21 von 24 Patienten) basierte diese auf dem im Rahmen der GMALL 07/2003 Studien etablierten CLAEG Protokoll (Gökbuget 2. et al., 2011). Der CLAEG Protokoll wurde in den Multizentrischen Therapieoptimierungsstudien der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren (GMALL 07/2003) zur zweiten Konsolidierung für Hochrisikopatienten mit T- ALL (T- Linien akute lymphatische Leukämie) vorgesehen. Der **CLAEG**-Protokoll (Tabelle 2.3.) beinhaltet **Cladribin** 0,2 mg/kg/d (i.v., Infusion über 2 Stunden vom Tag 1 bis zum Tag 5), **AraC** (Cytosin- Arabinosid) 1,5 g/m²/d (ggf. 1 g/m²/d für Patienten > 55 Jahre; Tag 1 bis 5) und **Etoposidphosphat** (VP16) 60 mg/m²/d (i.v., Tag 1 bis 5). Ab Tag 6 wird subcutan **G-CSF** (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) zur Verkürzung der Aplasiaphase und dementsprechend indirekt Reduktion der Gefahr infektiöser Komplikationen verabreicht. Auf die in ursprünglichem CLAEG Protokoll vorgesehene intrathekale Therapie mit Methotrexat (MTX)/ AraC/ Dexamethason wurde verzichtet. 9 von 24 Patienten haben 2 Zyklen von CLAEG Protokoll erhalten. Ein von diesen Patienten war therapierefraktär und 3 weitere Patienten haben früh nach Erhalten der Therapie einen Progress erlitten und wurden überbrückend zur allo- PBSZT mit zusätzlicher Reservetherapie behandelt. 12 Patienten wurde 1 Zyklus nach dem CLAEG Protokoll verabreicht. 3 Patienten wurden aus individuellen Gründen mit anderer Therapie vor der Konditionierung und allogenen Stammzelltransplantation behandelt: 1 Patient mit Gemcitabin, 1 Patient mit Alemtuzumab und 1 Patient mit Vorinostat. Die Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation war möglichst unverzüglich nach der hämatologischen Regenerationsphase zu beginnen. Die mediane Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Therapie und Beginn der Konditionierung betrug 34,5 Tage.

Tabelle 2.3. CLAEG Protokoll GMALL 07/2003 (Konsolidation II für Hochrisikopatienten mit T- ALL, Woche16; Gökbuget 2. et al., 2011)

Medikament	Dosierung	Applikationsform	Infusionszeit	Infusionsbeginn	Therapiedauer
Cladribin	0,2 mg/kg	i.v.	2h	Stunde 0	Tag 1-5
VP16	60 mg/m ²	i.v.		Stunde 2	Tag 1-5
AraC	≤55 Jahre 1,5 g/m ² >55 Jahre 1 g/m ²	i.v.	1,5 h	Stunde 6	Tag 1-5
G-CSF	5 µg/kg	s.c.			ab Tag 6 bis Granulozyten stabil >1000/µl
MTX	15 mg abs.	i.th.			
AraC	40 mg abs.	i.th.			Tag 1
Dexamethason	4 mg abs.	i.th.			

VP16, Etoposidphosphat; AraC, Cytosin- Arabinosid; G- CSF, Granulozyten- Kolonie stimulierender Faktor; MTX, Methotrexat; abs., absolut; i.v., intravenös; s.c., subcutan; i.th., intrathekal.

2.4. Transplantation

2.4.1. Konditionierung

Alle Patienten erhielten eine dosisreduzierte, nicht- myeloablative Konditionierung (RIC, reduced-intensity conditioning). 21 von 24 Patienten wurden nach dem BEAM- Alemtuzumab Protokoll konditioniert. Das Konditionierungsregime basierte auf dem konventionellen, für die autologen Stammzelltransplantationen bei limfoproliferativen Erkrankungen fest gegründeten BEAM- Protokoll. Diese in der Behandlung von Lymphomen sehr effektive Chemotherapie wurde, wie von Faulkner et al. vorgeschlagen, mit Alemtuzumab, einem humanisierten, gegen das Glykoprotein CD52 hergestellten monoklonalen IgG1 Kappa- Antikörper kombiniert. Die Erweiterung der Konditionierung um Alemtuzumab diente einerseits Reduktion der Tumorlast infolge einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität mit konsekutiver Zerstörung der CD52 positiven malignen Zellen andererseits durch Depletion der Spenderlymphozyten und Depletion der dendritischen Zellen des Empfängers zur Prophylaxe der Graft-versus-host disease (GVHD; Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion). Depletion der T- Lymphozyten des Empfängers reduziert das Abstoßungsrisiko.

Die Konditionierung mit **BEAM**- Alemtuzumab (Tabelle 2.4.1.) dauerte vom Tag-7 vor der Transplantation bis zum Tag-2 vor der Transplantation und wurde über einen zentralvenösen Katheter in folgender Dosierung verabreicht: **B**CNU (Carmustin) 300 mg/m² am Tag -7, **E**toposidphosphat 200 mg/m² vom Tag-6 bis Tag-3, **A**raC 200 mg/m² vom Tag-6 bis Tag-3, **M**elphalan 140 mg/m² am Tag-2, Alemtuzumab 10 mg absolut/ Tag vom Tag-6 bis Tag-2. Parallel zur Konditionierungstherapie erfolgte eine adäquate Infusionstherapie mit einer fakultativen nach Bedarf in Abhängigkeit vom klinischen Bild verabreichten diuretischen Therapie sowie eine orale Gabe von Allopurinol und eine antiemetische Therapie. Die Gabe von dem monoklonalen Antikörper, Alemtuzumab, wurde unter intravenöser Prämedikation mit Prednisolon und Clemastin durchgeführt. Drei Patienten haben eine reduzierte Dosis von BCNU erhalten. Zwei von diesen Patienten wurden in der Vorgeschichte mit BEAM- Protokoll vor autologer Stammzelltransplantation vorbehandelt.

Drei Patienten wurden aus individuellen Gründen alternativen Konditionierungsschemata unterzogen. Ein Patient erhielt aufgrund eines hohen Transplantationsrisikos bei HLA-A- Mismatch- Fremdsponderkonstellation eine Konditionierung mit Melphalan/ Thiotepa/ Fludarabin/ Alemtuzumab in Anlehnung an ein kanadisches Konditionierungsprotokoll zur haploidenten Stammzelltransplantation. Ein Patient wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, chronischer Niereninsuffizienz und unter Berücksichtigung der vorausgegangenen intensiven Chemotherapien einer stark dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin/ TBI 2Gy und Alemtuzumab unterzogen. Ein pädiatrischer Patient mit

T- lymphoblastischem Lymphom hat die Vortherapien in Anlehnung an das ALL-BFM 2000 Studienprotokoll erhalten und wurde anschließend mit dem für eine akute lymphatische Leukämie gebräuchlichen Protokoll mit Etoposidphosphat/ TBI 12Gy und ATG (Anti Human T-Lymphozyten Immunglobuline vom Kaninchen) vor fremdallogener Knochenmarktransplantation konditioniert.

Tabelle 2.4.1. Konditionierung mit BEAM-Alemtuzumab

Medikament	Dosierung	Applikationsform	Infusionszeit	Konditionierungstag
BCNU	300 mg/m ²	i.v.	1h	Tag-7
AraC	200 mg/m ²	i.v.	1h	Tag-6 bis -3
VP16	200 mg/m ²	i.v.	1h	Tag-6 bis -3
Melphalan	140 mg/m ²	i.v.	0,5h	Tag-2
Alemtuzumab	10 mg absolut	i.v.	2h	Tag-6 bis -2
allogene Stammzelltransplantation		i.v.		Tag0

BCNU, Carmustin; AraC, Cytosin- Arabinosid; VP16, Etoposidphosphat; i.v., intravenös.

2.4.2. Anti- T- Zell- Therapie und Immunsuppression

a) Alemtuzumab

Die Therapie mit Alemtuzumab wurde wie oben beschrieben vor der Stammzelltransplantation in immunsuppressiver Intention und zur Tumorreduktion gegeben. Die immunsuppressive Wirkung des CD52- Antikörpers ist, entsprechend der Variabilität der Expression des CD52 Antigens in verschiedenen Immunzellen, komplex. Neben der Depletion der T- Lymphozyten des Empfängers, einschließlich der malignen Resterkrankung, und Spenders führt die Alemtuzumab- Gabe zur Depletion der dendritischen Zellen des Empfängers und somit zur Beschränkung der Antigenpräsentation den Spender T- Zellen und konsekutiv Beeinträchtigung der T- Zell- Aktivierung.

b) Cyclosporin A (CSA)

Alle Patienten haben zur weiteren Immunsuppression ab Tag-1 vor der Transplantation in spiegeladaptierter Dosierung Cyclosporin A (CSA) erhalten. Bis zum Erreichen eines stabilen und im Zielbereich liegenden Spiegels sowie im Falle einer Mukositis mit eingeschränkter oraler Medikamenteneinnahme war das CSA intravenös verabreicht worden. Bei 3 Patienten wurde posttransplantationem eine CSA- Monotherapie fortgesetzt.

Ausschleichende Beendigung der CSA- Therapie erfolgte bei Patienten ohne Zeichen einer signifikanten GVHD in der Regel um Tag+100 nach Transplantation.

Bei 9 Patienten wurde die CSA- Therapie mit Methotrexat (MTX) und bei 12 Patienten mit Mycophenolat Mofetil (MMF) kombiniert. Bei einem Patienten musste die initiale Immunsuppression mit MTX aufgrund schwerer Mukositis auf MMF umgestellt werden.

c) **Methotrexat**

Tabelle 2.4.2. Immunsuppression mit Methotrexat

Medikament	Dosis	Tag+SCT
Methotrexat	10 mg/m ²	Tag+1; Tag+3; Tag+6
Leukovorin- Rescue	15 mg	Tag+2; Tag+4; Tag+7

Tag+SCT, Tag+ nach der allogenen Stammzelltransplantation.

d) **Mycophenolat Mofetil (MMF)**

Die MMF- Therapie war am Tag+1 nach der Transplantation intravenös in der Dosierung 2 x 1000 mg einzuleiten. Die anschließend oralisierte MMF- Therapie wurde in der Regel bis zum Tag+28 fortgesetzt. Die Dauer dieser Therapie war individuell unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos und in Abhängigkeit von Entwicklung einer GVHD oder Auftreten von Nebenwirkungen zu bestimmen.

2.4.3. Spender und Stammzellen

Für alle Patienten konnte ein passender Stammzellspender gefunden werden. 22 Patienten haben periphere allogene Blutstammzellen aus Apherese und 2 Patienten Knochenmark erhalten. Die mediane Dosis der transplantierten CD 34 positiven Zellen lag bei $6,6 \times 10^6 / \text{kg KG}$ des Empfängers ($2,46 \times 10^6 / \text{kg KG}$ bis $16,1 \times 10^6 / \text{kg KG}$). Nur bei 5 Patienten konnte ein HLA- kompatibler Familienspender (MRD, Matched Related Donor) gefunden werden. 19 Patienten wurden von HLA- kompatiblen Fremdspendern (MUD, Matched Unrelated Donor) transplantiert, davon 14 Patienten haben einen HLA 10/10 – identen Spender, 3 Patienten wurden von einem HLA 9/10- identen Spender transplantiert und 2 Patienten von Spendern mit mehr als 2 Mismatch (MMUD, Mismatched Unrelated Donor). Ein Patient wurde vom Fremdspender mit HLA-A- Mismatch transplantiert. Es wurden 5 Transplantationen mit Hochrisikokonstellation für eine CMV- Reaktivierung und 12 Transplantationen mit moderater CMV- Risikokonstellation durchgeführt.

2.4.4. Prophylaxe und Therapie der Infekte in Leukopenie sowie CMV- Monitoring

Alle Patienten wurden ab Beginn der Konditionierung bis zum Engraftment in Einbettzimmer mit gefilterter Luft und Luftstrom nach außen isoliert. Prophylaktisch haben alle Patienten mindestens vom Vortag vor Beginn der Konditionierung Colistin und Ciprofloxacin zur Darmdekontamination sowie Flukonazol und Aciclovir erhalten. Bei Fieber war eine intravenöse Breitspektrumantibiose in der Regel mit Meropenem alternativ mit Tazobactam frühzeitig zu beginnen. Bei einem persistierenden Fieber und einem einliegenden zentralvenösen Katheter war in erster Linie eine Erweiterung der Therapie um Vancomycin vorgesehen. Im Falle eines therapierefraktären Fiebers unter der Breitspektrumantibiose war eine Eskalation der antimykotischen Therapie zu erwägen.

Um das Risiko einer CMV- Erkrankung zu reduzieren wurde routinemäßig einmal pro Woche ein CMV- PCR Monitoring aus dem peripheren Blut und bei CMV- Hochrisikokonstellation sowie bei nachgewiesener CMV- Virämie zweimal pro Woche durchgeführt.

2.4.5. Supportive Bluttransfusionen und Blutprodukte

In der Aplasie wurden bei klinischer Anämiesymptomatik sowie bei einem Hämoglobin unterhalb von 8 g/dl Erythrozytenkonserven sowie bei Blutungsstigmata und routinemäßig bei Thrombozytenzahl unterhalb von 10.000/ μ l Thrombozytapheresekonzentrate transfundiert. Alle transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate waren CMV- negativ und wurden bestrahlt. Bei Thrombozytenkonzentraten wurden zur Verringerung der Immunisierungsgefahr Aphereseprodukte von Einzelspendern bevorzugt. Am Tag+30 und Tag+60 wurden routinemäßig polyvalente Immunglobuline verabreicht.

2.5. Statistische Auswertung

Die Gesamtüberlebenszeit (OS, Overall survival) wurde als Zeit von Transplantation bis zum Tode oder bis zum letzten Kontakt mit dem Patienten definiert. Ereignis-freies Überleben (EFS) wurde als Zeit vom Transplantationsdatum bis zum Rezidiv, Progress, Tod des Patienten unabhängig von der Todesursache, oder Verlust des Patientenkontaktes bei Patienten in kontinuierlicher kompletter Remission festgelegt. Progress- freies Überleben (PFS) wurde als Zeitabstand vom Transplantationsdatum bis zum Progress, Rezidiv oder bis zum letzten Patientenkontakt bei Patienten in kompletter Remission definiert. Überlebenszeiten wurden mit Hilfe des log-rank Tests der Kaplan-Meier- Schätzer der OS und PFS (Kaplan und Meier, 1958) berechnet. Die mediane Beobachtungszeit

von Ereignis-freien Patienten wurde gemäß Schemper und Smith (Schemper und Smith, 1996) berechnet. Für alle statistischen Analysen wurden Unterschiede ab einem $P \leq .05$ als signifikant angenommen. Die statistischen Analysen wurden mithilfe R (<http://www.r-project.org>, R version 2.15.1 [2012-06-22], packages base,lattice, odfWeave, survival, XML) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Therapieansprechen auf die CLAEG- Therapie und Stadium der Erkrankung vor Transplantation

20 von 21 nach dem CLAEG Protokoll behandelte Patienten haben von dieser Therapie profitiert.

15 von den 21 Patienten haben den Status ihrer Erkrankung verbessert, bei 3 Patienten konnte eine gute Kontrolle der Erkrankung mit stabilem Status ohne Anhalt für Progress bis zur Transplantation erreicht werden und bei 3 Patienten konnte klinisch ein initiales Therapieansprechen mit anschließend einem raschen Progress innerhalb von wenigen Wochen nach dem CLAEG Protokoll beobachtet werden. Einer der Patienten (Tabelle 3.1.; Nr. 4) erhielt zusätzlich vor der Transplantation eine Therapie mit Methotrexat und Asparaginase, worunter eine bis zur Transplantation anhaltende partielle Remission erzielt werden konnte. Der zweite von den 3 Patienten, bei denen nach einem initial guten Therapieansprechen auf CLAEG bereits ein erneuter Progress zum zweiten CLAEG Zyklus beobachtet wurde, erhielt überbrückend bis zur Hochdosischemotherapie Cyclophosphamid (Tabelle 3.1., Nr.3). Der aus dieser Gruppe letzte Patient (Tabelle 3.1., Nr. 8) erhielt bei frühem Progress ebenso den zweiten CLAEG Zyklus, worunter klinisch eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung bis zur Transplantation erreicht werden konnte. Es muss aber aufgrund der wiederholten raschen Progressse unter den Vortherapien vor allo- PBSZT von einer primären Therapierefraktärität bei diesem Patienten ausgegangen werden, wie häufig bei der chemotherapeutischen Behandlung rezidivierter T- NHL beobachtet wird.

Nur ein Patient (Tabelle 3.1.; Nr. 20) erschien auf die CLAEG Therapie nicht anzusprechen. Bei fortschreitendem Progress erhielt er als Salvage- Therapie Methotrexat und Alemtuzumab (fraktioniert 223 mg absolut) und konnte anschließend in zweiter partieller Remission konsolidierend der Hochdosischemotherapie und allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Um das Risiko eines frühen Progresses zu reduzieren, wurde eine alsbaldige Konditionierung mit anschließender allo- PBSZT angestrebt. Die mediane Zeit vom ersten Tag der letzten Therapie bis zum Beginn der Konditionierung betrug 34,5 Tage (20 bis 85 Tage).

Bei 12 Patienten (50%) konnte vor Einleitung des Transplantationsverfahrens niemals eine komplette Remission attestiert werden. Nach dem CLAEG Protokoll (in 3 Fällen nach alternativer Therapie) und eventueller zusätzlicher zur allo- PBSZT überbrückender Therapie waren 2 Patienten in erster kompletter Remission (CR1), 4 Patienten in zweiter kompletter Remission (CR2), 1 Patient in CR>2, 6

Patienten in erster partieller Remission (PR1), 5 Patienten in zweiter partieller Remission (PR2), ein Patient mit stabiler Erkrankung (SD), ein Patient war primär therapierefraktär (Ref) und ein Patient hat ein therapieresistentes Rezidiv gehabt. Zwei Patienten wurden im auf die Salvage- Therapie ansprechenden Rezidiv transplantiert (Tabelle 3.1.: Nr. 1 und Nr. 12). Betont werden muss, dass ein formales Restaging vor allo- PBSZT nicht gefordert wurde.

Tabelle 3.1. Therapieansprechen auf die Salvage- Therapie vor allo- PBSZT

Nr.	Status vor CLAEG/ Induktionstherapie	CLAEG (Zyklen)	Status nach CLAEG	Zusätzliche/ alternative Therapie vor allo-PBSZT	Status vor allo-PBSZT
1	resistant R	1	responding R		responding R
2	PD	2	SD		SD
3	R	2	PD**	Cyclophosphamid	resistant R
4	PD	1	PD**	MTX/Asparaginase	PR2 , nie CR
5	resistant R	0	---	Gemcitabin	CR2
6	R	1	PR	Alemtuzumab	CR>2
7	PD	1	PR2		PR2, nie CR
8	PD	2	PD**		Ref
9	PD*	2	PR		PR1, nie CR
10	PD	2	PR		PR1, nie CR
11	PR1	0	---	Alemtuzumab	CR1
12	R	0	---	Alemtuzumab	responding R
13	R	1	PR2		PR2
14	R	2	CR2		CR2
15	PD	2	CR1		CR1
16	R	1	CR2		CR2
17	PD	1	PR1		PR1, nie CR
18	PD	1	CR2		CR2
19	PD	2	PR		PR1, nie CR
20	PD	1	PD	MTX/ Alemtuzumab	PR2, nie CR
21	PD	1	PR		PR2, nie CR
22	R	1	CR2		CR2
23	PD	1	PR1		PR1, nie CR
24	PD	2	PR1		PR1, nie CR

allo- PBSZT, allogene periphere Blutstammzelltransplantation; CLEAG, Cladribin/ Cytosin-Arabinosid/ Etoposidphosphat/ Granulozyten- Kolonie stimulierender Faktor; R, Rezidiv; PD, Progress; PR, partielle Remission; SD, stabile Erkrankung; CR, komplette Remission; MTX, Methotrexat; Ref, primär therapierefraktär; *formal CLAEG bei Erstdiagnose, retrospektiv AITL bereits bei Vortherapie, somit Progress der initial inkorrekt klassifizierten Erkrankung; ** Nr.: 3, 4, 8: klinisch initiales Therapieansprechen, rascher Progress nach der hämatologischen Rekonstruktion nach CLAEG Protokoll.

3.2. Therapieansprechen und Letalität nach der Transplantation

Das Therapieansprechen nach der Konditionierung und allo- PBSZT konnte in 22 von 24 Fällen beurteilt werden. Zwei Patienten sind früh nach der Transplantation verstorben. In diesen 2 Fällen war das Therapieansprechen nicht evaluierbar. Vor der Transplantation konnte durch die Salvage-Therapie bei einem von den zwei früh verstorbenen Patienten eine partielle Remission erzielt werden. Dieser Patient starb am Tag+38 bei schwerster durch einen pulmonalen Infekt und CMV-Reaktivierung getriggter und komplizierter akuter GVHD IV° (Tabelle 3.2.; Nr. 21). Der zweite von den Patienten wurde in einem auf die CLAEG- Therapie ansprechenden Rezidiv konditioniert und ist bei Multiorganversagen infolge einer schweren Sepsis mit abdominellem Fokus am Tag+24 in Neutropenie verstorben (Tabelle 3.2.; Nr. 12).

Bei 20 von 22 Patienten, bei denen das Therapieansprechen beurteilt werden konnte, wurde eine komplette Remission als der beste Status nach der Transplantation dokumentiert. 11 von diesen 20 Patienten haben nach der Behandlung mit CLAEG- BEAM/ Alemtuzumab- allo- PBSZT erstmalig eine komplette Remission ihrer Erkrankung erreicht, wobei 9 von den 11 Patienten die komplette Remission erst nach der Konsolidierung und allo- PBSZT erzielten. Die weiteren 9 von den oben genannten 20 Patienten konnten durch die allo- PBSZT eine erneute komplette Remission erreichen (CR2: 5 Patienten, CR>2: 4 Patienten).

Zwei Patienten, die in partieller Remission konditioniert wurden, konnten durch das Verfahren keine Besserung des Erkrankungsstatus erzielen und verstarben trotz der posttransplantationem eingeleiteten Salvage Therapie am Tag+120 und Tag+281 an ihrem Tumorleiden (Tabelle 3.2.; Nr. 17 und Nr. 9). Ein Patient in partieller Remission vor der Konditionierung hat nach der Transplantation einen Progress erlitten (Tabelle 3.2.; Nr. 13). Unter Therapie mit Vincristin, Bortezomib, Doxorubicin sowie bei einer im Verlauf beobachteten akuten und chronischen GVHD konnte er eine anhaltende komplette Remission erreichen (letztes Follow- up Tag+1141).

Zum Zeitpunkt der Konditionierung befanden sich insgesamt 8 Patienten, dank der Salvage- Therapie mit CLAEG 6 Patienten und nach alternativer Salvage- Therapie 2 Patienten, in einer kompletten Remission (Tabelle 3.2.). Nach der konsolidierenden allo- PBSZT haben von diesen 8 Patienten nur 2 ein Rezidiv erlitten. Eine Patientin ist infolge des Rezidivs am Tag+113 verstorben. Bei der zweiten Patientin ließ sich am Tag+334 ein molekulares Rezidiv ohne klinische Symptomatik nachweisen. Nach Therapie mit DLI blieb diese Patientin bis zum letzten Follow- up am Tag+1413 (ca. 3 Jahre und 10 Monate) in einer kontinuierlichen kompletten Remission. Bei fallendem Chimärismus mit

überwiegend Empfänger-signal wurden einem weiteren Patienten aus dieser Gruppe DLI verabreicht. Nach der Immuntherapie entwickelte der Patient eine akute GVHD und im weiteren Verlauf eine Pankreatitis und verstarb in CR am Tag+328. In dieser Gruppe sind 2 weitere Todesfälle in CR zu verzeichnen: einer am Tag+45 bei pneumogener Sepsis und einer am Tag+125 infolge eines Leberversagens bei einer durch einen systemischen Infekt und CMV- Reaktivierung komplizierten dekompensierten Leberzirrhose.

Insgesamt nur 5 von 20 Patienten, die sich nach der allo- PBSZT in einer kompletten Remission befanden haben, haben ein Rezidiv erlitten. 2 von diesen 5 Patienten wurden in kompletter Remission, ein Patient in partieller Remission, ein im Rezidiv mit beginnendem Therapieansprechen auf CLAEG und ein Patient bei primärer Therapierefraktärität transplantiert. Die mediane Zeit von Transplantation zum Rezidiv betrug 343 Tage. Patienten, die innerhalb der ersten 15 Monaten kein Rezidiv erlitten haben, zeigten eine langfristig anhaltende Remission (Abb. 3.1.).

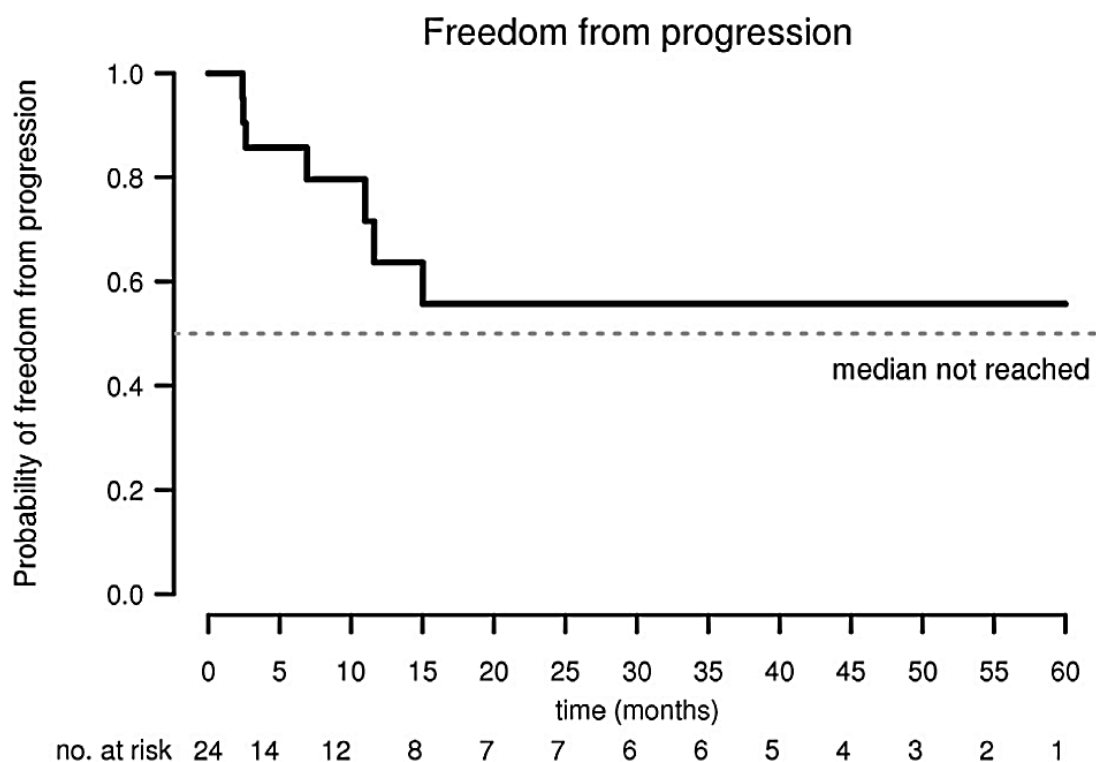


Abb. 3.1. Wahrscheinlichkeit für Progressfreiheit nach der allo- PBSZT

3.2.1. Therapieansprechen in der Patientengruppe mit Z. n. auto- PBSZT in der Vorgeschichte

Der allo- PBSZT wurden 5 Patienten unterzogen, die in der Vorgeschichte im Rahmen der Behandlung ihres T- NHL eine Hochdosismethotherapie mit auto- PBSZT bekommen haben und im weiteren Verlauf nach der auto- PBSZT ein Rezidiv erlitten haben. 3 von den 5 nach auto- PBSZT rezidierten Patienten konnten durch die allogene Blutstammzelltransplantation eine anhaltende komplette Remission (mittlere Dauer des Follow up: 1458 Tagen) erreichen (Tabelle 3.2.; Nr. 5, Nr. 6; Nr. 13). Ein Patient wurde im auf die Salvage- Therapie ansprechenden Rezidiv transplantiert und verstarb am Tag+24 bei septischem Schock mit Multiorganversagen. Bei der letzten Patientin aus dieser Gruppe konnte nach der allo- PBSZT eine komplette Remission dokumentiert werden. Am Tag+457 trat bei der Patientin aber ein erneutes Rezidiv auf und trotz eines Therapieversuchs mit Gemcitabin verstarb sie wenige Wochen später.

3.2.2. Therapieansprechen auf DLI

Eine Immuntherapie mit Spenderlymphozyten- Infusion (DLI) wurde posttransplantationem insgesamt 5 Patienten verabreicht: einer Patientin mit molekularem Rezidiv, einem Patienten mit fallendem Chimärismus, zweien Patienten mit Rezidiv und einem Patienten mit protrahierter Thrombozytopenie bei ausbleibender Besserung nach vorausgegangener erneuter Stammzellgabe (stem cell boost, SCB). Bei Rezidiv erhielt die DLI ein Patient, der vor der Transplantation einen primären therapierefraktären Status zeigte. Trotz der Therapie und der weiteren Alemtuzumab- Gaben verstarb der Patient am Tag+606 im Rezidiv und bei schwerer akuter GVHD sowie einem unter der massiven Immunsuppression aufgetretenen EBV- assoziierten PTLD (Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung). Der zweite Patient, der DLI aufgrund des Rezidivs erhalten hat, wurde nach der Immuntherapie erneut konditioniert und anschließend von einem anderen nicht verwandten Spender stammzeltransplantiert. Dieser Patient verstarb früh nach der zweiten Transplantation bei sepsisbedingtem Multiorganversagen (MOF) und akutem Koronarsyndrom. Der letzte Patient wurde posttransplantationem mit SCB und anschließend DLI bei protrahierter ausgeprägter Thrombozytopenie (<20.000/ml bis Tag+408) behandelt. Unter der Immuntherapie traten keine Komplikationen auf, es konnte aber auch keine relevante Besserung der Thrombozytopenie beobachtet werden. Diese sistierte erst unter antibiotischer Therapie, die nach Diagnosestellung einer atypischen mykobakteriellen Infektion eingeleitet wurde.

3.2.3. Letalität

Insgesamt sind im langfristigen Verlauf 12 Todesfälle zu verzeichnen, 6 behandlungsbedingt infolge der nach der Transplantation aufgetretenen infektiösen und toxischen Komplikationen sowie immunologischen Reaktionen und 6 erkrankungsassoziiert, davon 4 Rezidive und 2 Progresse (Tabelle 3.2.).

Tabelle 3.2. Therapieansprechen nach allo- PBSZT

Nr.	Status vor allo-PBSZT	Bester Status nach allo-PBSZT	Überleben Tag+ nach allo-PBSZT	Kommentar
1	responding R	CR	tot +504	R+457, Gemcitabin, Sepsis
2	SD	CR*	lebt +789	CR
3	resistant R	CR	tot +231	CR, Pneumonie
4	PR2, nie CR	CR*	lebt +1627	CR, BCC
5	CR2	CR	lebt +1871	CR, cGVHD
6	CR>2	CR	lebt +1363	CR, SCB, DLI, atypische mykobakterielle Infektion
7	PR2, nie CR	CR*	lebt +1695	CR, cGVHD
8	Ref	CR*	tot +606	R+353, Alemtuzumab, DLI, PTLD
9	PR1, nie CR	PR	tot +281	PD+80 mit ZNS- Beteiligung, AraC, Alemtuzumab
10	PR1, nie CR	CR*	lebt +1400	CR
11	CR1	CR*	lebt +1413	molekulares R+334, DLI, CR
12	responding R	NA	tot +24	Sepsis, MOF, Peritonitis
13	PR	CR	lebt +1141	PD+36, Vincristin, Bortezomib, Doxorubicin; CR
14	CR2	CR	tot +45	CR, Sepsis, Pneumonie
15	CR1	CR*	tot +113	R+73, Alemtuzumab, Pentostatin
16	CR2	CR	tot +328	CR, DLI, Pankreatitis
17	PR1, nie CR	PR	tot +120	PD+75, VelCD, Alemtuzumab, Sepsis
18	CR2	CR	tot +125	CR, Leberzirrhose, Leberversagen
19	PR1, nie CR	CR*	tot +456	R+210, DLI, 2. allo- PBSZT, Sepsis, MOF, ACS
20	PR2, nie CR	CR*	lebt +314	CR
21	PR2, nie CR	NA	tot +38	aGVHD, Infektion
22	CR2	CR	lebt +124	CR
23	PR1, nie CR	CR*	lebt +106	CR, HHV6- Infektion, SCB
24	PR1, nie CR	CR*	lebt +90	CR

Allo- PBSZT, allogene periphere Blutstammzelltransplantation; R, Rezidiv; SD, stabile Erkrankung; PR, partielle Remission; CR, komplette Remission; Ref, primär therapierefraktär; NA, nicht abschätzbar (not assessable); BCC, Basalzellkarzinom; cGVHD, chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion ; SCB, supportive Gabe von Stammzellen nach erfolgter Stammzelltransplantation; DLI, Spenderlymphozyten- Infusion; PTLD, Posttransplantations- Lymphoproliferative Erkrankung; PD, Progress; AraC, Cytosin- Arabinosid; MOF, Multiorganversagen; Vel, Bortezomib; ACS, akutes Koronarsyndrom; MTX, Methotrexat; * Patienten, die nach dem Therapiekonzept CLAEg- allo-PBSZT nach Konditionierung mit BEAM-Alemtuzumab erstmalig eine komplette Remission erzielt haben.

Die mediane Follow up der Ereignis-freien Patienten betrug 44,8 Monate. Bei der letzten Follow up lebten in kompletter Remission 12 von den allen 24 Patienten (50%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 16,6 Monaten (Abb. 3.2.), OS (Tag+100) bei 87,5% (95% CI: 75,2% - 100%), OS (1 Jahr) bei 58,3% (CI 95%: 40,6% - 83,8%) und OS (3 Jahre) 42,4 % (CI 95%: 25,4% - 70,8%) mit Erreichen eines stabilen Plateau.

Ein kurzer Zeitabstand zwischen CLAEG und Transplantation war mit einer Tendenz zur längeren OS ($P = .054$) und EFS ($P = .094$) assoziiert. Die statistische Analyse des Therapieansprechens in einzelnen histopathologischen Gruppen war aufgrund der geringen Patientenzahl eingeschränkt möglich. ALCL Alk negativ zeigte im Vergleich zu den anderen T- NHL (AITL, PTCL-NOS) eine Tendenz zur kürzeren OS ($P = .12$).

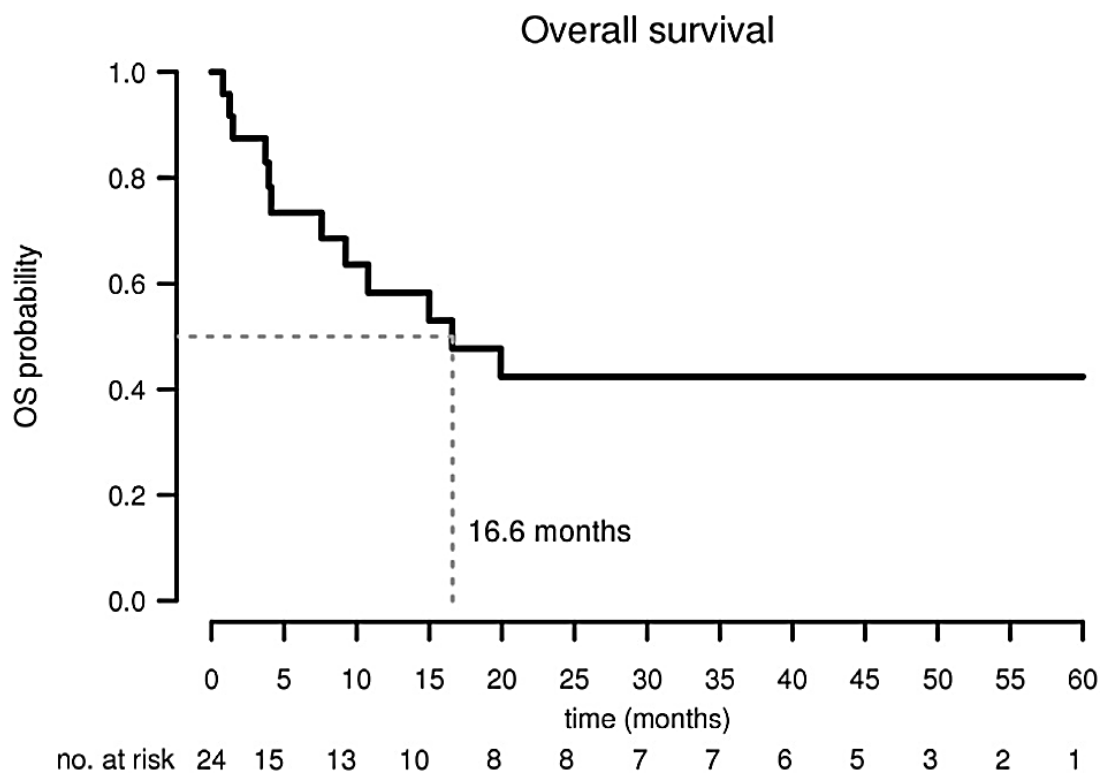


Abb. 3.2. Gesamtüberlebenszeit nach der allo- PBSZT

3.3. Akute Therapietoxizität

Akute Toxizität der Konditionierung war moderat. Obwohl bei 7 Patienten keine Zeichen einer Mukositis beobachtet werden konnte, haben 8 Patienten eine schwere Mukositis IV Grades entwickelt, die eine kontinuierliche intravenöse Opioidtherapie und parenterale Ernährung erforderlich machte. Mukositis I, II und III Grades konnte bei je 3 Patienten dokumentiert werden (Tabelle 3.3.).

Die Frequenz einer schweren Mukositis (III° und IV°) war höher in der Patientengruppe, die eine kombinierte Immunsuppression mit Cyclosporin A und Methotrexat (MTX) erhalten hat (60%) im Vergleich zu den Patienten, die eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil (MMF) bekommen haben (36%). In der zweiten Gruppe (MMF) wurde keine Mukositis oder nur Mukositis I° bis II° bei 64% der Patienten beobachtet. In der MTX- Gruppe hat 40% der Patienten keine oder nur leichte Mukositis I° bis II° entwickelt. 6 von den 7 Patienten, die keine Mukositis entwickelt haben, haben kein MTX zur Immunsuppression bekommen. In der MTX Gruppe hat nur ein Patient keine Mukositis entwickelt. Hingegen wurden keine Fälle von venöser okklusiven Leberkrankheit (VOD) beobachtet.

Tabelle 3.3. Mukositis

Nr.	Mucositis Grad	Mukositis Prophylaxe	MTX
1	IV°	-	+
2	II°	-	+
3	II°	-	-
4	keine	-	-
5	I°	-	-
6	I°	P	+
7	keine	-	-
8	IV°	-	-
9	IV°	-	+
10	keine	-	+
11	III°	P	+
12	keine	-	-
13	I°	-	+
14	III°	-	+
15	IV°	P	+
16	IV°	P	-
17	keine	P	-
18	keine	P, L	-
19	II°	P, L	-
20	III°	L	-
21	IV°	L	-
22	keine	L	-
23	IV°	L	+
24	IV°	L	-

P, Palifermin, Keratozytenwachstumsfaktor; L, niederfrequente Lasertherapie; MTX, Methotrexat.

3.4. Infektiöse Komplikationen periprozedural

Alle Patienten haben ein neutropenisches Fieber entwickelt und wurden mit Breitspektrumantibiotika intravenös behandelt. In der Neutropenie konnte bei 7 Patienten klinisch und bildmorphologisch eine Pneumonie festgestellt werden, wobei bei 2 Patienten atypische pneumonische Infiltrate bereits vor Beginn der Hochdosismotherapie darstellbar waren. Bei 3 Patienten war eine unter den Vortherapien mit wiederholten neutropenen Phasen aufgetretene pulmonale Aspergillose bekannt, die eine breite potente antimykotische Therapie schon vor Konditionierungsbeginn erforderlich machte. Nur bei 1 von diesen 3 Patienten kam es zur Verschlechterung der pulmonalen Aspergillose in der Neutropeniephase nach der Konditionierung. 6 Patienten haben in der Neutropenie eine Sepsis entwickelt. In allen 6 Fällen ist ein Erregernachweis in den Blutkulturen gelungen. Es überwogen grampositive Kokken: *Staphylococcus mitis* (3 Patienten), *Staphylococcus epidermidis* (1 Patient) und *Staphylococcus haemolyticus* (1 Patient). Nur in einem Fall konnte eine gramnegative Sepsis mit Nachweis von *E. coli* dokumentiert werden. Infolge infektiöser Komplikationen mit schwerer Sepsis im Verlauf sind 3 Patienten verstorben. Es ist zu zwei frühen Todesfällen wegen infektiöser Komplikationen gekommen, wobei ein von den Patienten in Neutropenie verstorben ist. Ein weiterer Patient ist früh nach der Transplantation am Tag+38 infolge akuter, durch einen schweren Infekt komplizierter GVHD verstorben.

Es wurden insgesamt 5 Transplantationen mit CMV- Hochrisikokonstellation und 12 Transplantationen mit CMV-Risikokonstellation durchgeführt. Zur Entwicklung einer CMV- Virämie kam im Verlauf entsprechend in 3 Fällen und 7 Fällen. Eine EBV- Reaktivierung konnte in 3 Fällen im peripheren Blut nachgewiesen werden. Ein EBV- assoziiertes PTLD mit hepatischer Manifestation wurde in einem Fall diagnostiziert. Eine hämorrhagische BKV- Polyomaviren Zystitis konnte bei 2 Patienten festgestellt werden. Aufgrund einer HHV-6- Infektion mit akuter Beeinträchtigung der Hämatopoese musste bei einem Patienten ein SCB transplantiert werden.

Im langfristigen Verlauf ist ein Fall einer atypischen mykobakteriellen Infektion mit begleitender protrahierter Thrombozytopenie zu verzeichnen. Bei dem Patienten konnte aus den Biopsaten aus dem Duodenum und aus dem terminalen Ileum ein Mykobakterium *genavense* nachgewiesen werden. Unter konsequenter antibiotischer Vierfach-Therapie mit Rifabutin, Ethambutol, Moxifloxacin und Clarithromycin konnte eine anhaltende Normalisierung des Blutbildes erzielt werden. Ein Patient ist am Tag+231 in CR wegen einer Aspirationspneumonie verstorben.

Tabelle 3.4. Infektiöse Komplikationen periprozedural

Nr.	CMV E/D	CMV-R.	Sepsis/ Pneumonie	Kommentar
1	n/n	-	-	-
2	p/p	ja	-	-
3	p/n	ja	-	-
4	p/p	-	-	-
5	n/n	-	S (Staphylococcus epidermidis)	-
6	p/n	-	-	-
7	p/p	-	-	-
8	p/p	ja	S (E.coli)	Pulmonale Aspergillose vor allo-PBSZT, EBV-Reaktivierung, PTLT, Norovirus-Dauerausscheider
9	n/n	-	P	atypische Pneumonie vor allo-PBSZT
10	n/n	-	S (Streptococcus mitis)	initial EBV- assoziiertes Lymphom*
11	p/n	-	S (Streptococcus mitis)	CMV-Reaktivierung vor Konditionierungsbeginn**
12	p/p	-	S (Staphylococcus haemolyticus)	Peritonitis ,Sepsis, MOF
13	n/p	-	P	atypische Pneumonie vor Konditionierungsbeginn
14	n/n	-	P, S (Staphylococcus mitis)	Pneumogene Sepsis, MOF
15	p/n	ja***	P	Stauungspneumonie
16	p/p	ja	-	BKV- Polyomaviren Zystitis
17	p/p	-	-	-
18	p/p	ja	-	EBV-Reaktivierung, BKV- Polyomaviren Zystitis
19	n/n	-	P	pulmonale Aspergillose, ESBL- und Staphylococcus haemolyticus- Sepsis vor Konditionierungsbeginn
20	p/p	ja	-	pulmonale und hepatolienale Mykose vor Konditionierungsbeginn
21	p/p	ja	P	EBV-Reaktivierung
22	n/n	-	-	-
23	p/n	ja	-	HHV-6- Infektion
24	p/p	ja***	P	-

CMV, Cytomegalovirus; E, Empfänger; D, Spender; p, positiv; n, negativ; CMV- R., CMV- Reaktivierung; P, Pneumonie; S, Sepsis; allo- PBSZT, allogene periphere Blutstammzelltransplantation; EBV, Epstein- Barr Virus; PTLT, Posttransplantations- Lymphoproliferative Erkrankung; MOF, Multiorganversagen; BKV, Humanes Polyomavirus 1; ESBL, Extended-Spectrum-Betalaktamasen; HHV-6, Humanes Herpesvirus 6; *EBV-PCR im Verlauf: EBV- Kopienzahl regredient, komplette Remission; **Vorthherapie mit 300 mg Alemtuzumab; *** CMV- PCR< 100 Kopien/ ml

3.5. Engraftment

Ein Patient ist am Tag+24 in Aplasie infolge eines Multiorganversagens bei Sepsis mit Nachweis von *Staphylococcus haemolyticus* in Blutkultur verstorben und wurde aus der Engraftment- Analyse ausgeschlossen. Es wurde kein Fall eines primären Transplantatversagens beobachtet. Die mediane Zeit zum Anstieg der Leukozytenzahl im peripherem Blut $>1000/\mu\text{l}$ nach der Transplantation betrug 15,5 Tage. Die mediane Zeit zur Thrombozyten- Engraftment ($>20000/\mu\text{l}$ selbsterhaltend ohne Transfusion) betrug 13 Tage (8 bis 408 Tage). Direkt vor Beginn der Konditionierung wurden insgesamt drei Patienten zur Induktion einer Remission überbrückend mit hochdosiertem Alemtuzumab behandelt. In dieser Patientengruppe kam es zu keinem verzögerten Leukozyten-Engraftment, bei einem Patienten konnte eine sehr späte, in erster Linie infekassozierte, Regeneration der Thrombozyten (Tag+408) beobachtet werden. Dieser Patient hat im Verlauf ein stem cell boost (SCB) und DLI erhalten. Erst nach Diagnosestellung einer atypischen Mykobakteriose (*Mycobacterium genavense*) und anschließend Durchführung einer adäquaten antibiotischen Vierfach-Therapie konnte eine anhaltende Normalisierung der Hämatopoese erzielt werden.

Tabelle 3.5. Engraftment

Nr.	Leukozytenzahl $>1/\text{nl}$ Tag+SCT	Thrombozytenzahl $>20/\text{nl}$ Tag+SCT	SCB	DLI
1	13	14		
2	12	17		
3	11	13		
4	10	8		
5	13	10		
6	20	408	+	+
7	17	12		
8	13	14		+
9*	19	18		
10	25	34		
11	18	9		+
12	NE	NE		
13	15	12		
14	17	14		
15	24	14		
16	13	11		+
17	15	10		
18	12	13		
19	14	11		+
20	15	13		
21	23	NR		
22	14	7		
23*	24	28	+	
24	12	9		

Tag+SCT, Tag+ nach der allogenen Stammzelltransplantation; NE, nicht evaluierbar; NR, nicht erreicht; SCT, supportive Gabe von Stammzellen nach erfolgter Stammzelltransplantation; DLI, Spenderlymphozyten-Infusion; * Nr.9 und Nr.23: Knochenmarktransplantation, in sonstigen Fällen Transplantation von peripheren allogenen Blutstammzellen aus Apherese

3.6. GVHD

3.6.1. aGVHD

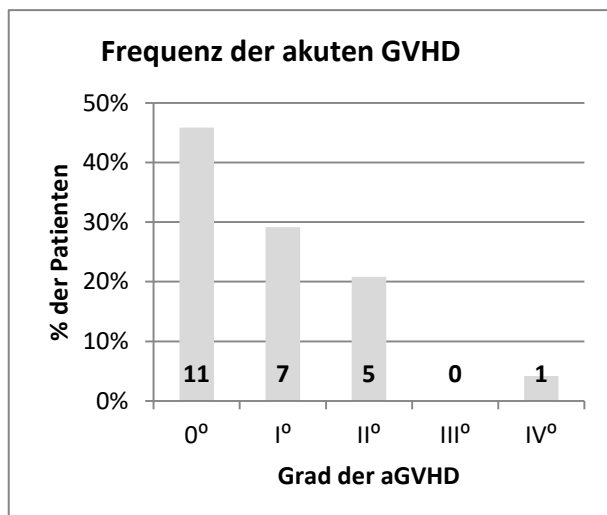
Bei insgesamt 13 Patienten (54%) konnten Zeichen einer akuten GVHD (aGVHD) beobachtet werden. Die Frequenz einer schweren, lebensgefährlichen GVHD war niedrig; nur ein Patient hat eine schwere akute GVHD entwickelt und ist infolge der aGVHD mit im Verlauf unter eskalierter Immunsuppression aufgetretenen multiplen infektiösen Komplikationen verstorben. 5 Patienten haben eine aGVHD Gesamtstadium II und 7 Patienten haben eine aGVHD Gesamtstadium I erlitten (Diagramm 3.6.1.).

3.6.2. cGVHD

Eine chronische GVHD (cGVHD) konnte in 6 von 20 auswertbaren Fällen beobachtet werden. 3 Patienten haben eine extensive cGVHD und 3 Patienten eine limited cGVHD entwickelt (Diagramm 3.6.2.).

Nur bei einem von insgesamt 6 Patienten, die eine cGVHD entwickelt haben, trat ein Rezidiv auf (Tabelle 3.6.; Nr. 19).

3.6.1. Frequenz der akuten GVHD (absolute Patientenzahl im unteren Bereich des Diagrammes)



3.6.2. Frequenz der chronischen GVHD (absolute Patientenzahl im unteren Bereich des Diagrammes)

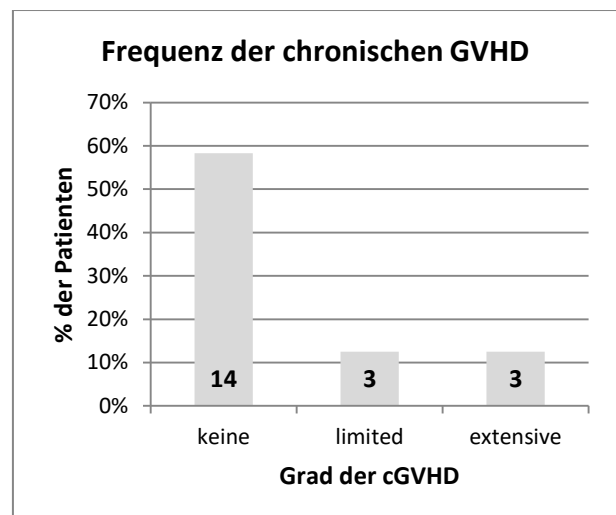


Tabelle 3.6. Akute und chronische GVHD

Nr.	aGVHD Grad	cGVHD Grad	Status bei letztem Follow up	GVHD Prophylaxe	Spender	Geschlecht E/S
1	I°	-	R	CSA/MTX	MUD	w/m
2	0°	-	CR	CSA/MTX/MMF	MRD	m/m
3	0°	limited	CR	CSA/MMF	MUD	m/m
4	I°	-	CR	CSA/MMF	MUD	m/m
5	II°	extensive	CR	CSA/MMF	MMUD 2+	m/m
6	II°	-	CR	CSA/MTX	MUD	m/m
7	0°	extensive	CR	CSA/MMF	MRD	w/w
8	0°	-	R	CSA/MMF	MUD	m/w
9	0°	-	PD	CSA/MTX	MMUD 1	m/m
10	II°	-	CR	CSA/MTX	MUD	m/m
11	0°	limited	CR	CSA/MTX	MUD	w/w
12	0°	NB	NE	CSA	MUD	m/m
13	II°	limited	CR	CSA/MTX	MRD	m/w
14	0°	NB	CR	CSA/MTX	MUD	m/m
15	I°	-	R	CSA/MTX	MUD	w/w
16	0°	-	CR*	CSA/MMF	MRD	m/m
17	0°	-	PD	CSA/MMF	MRD	m/w
18	0°	-	CR	CSA/MMF	MUD	m/m
19	I°	extensive	R	CSA/MMF	MMUD 1	m/m
20	I°	-	CR	CSA	MUD	m/m
21	IV°	NB	NE	CSA/MMF	MUD	m/m
22	II°	-	CR	CSA/MMF	MUD	w/m
23	I°	-	CR	CSA	MMUD 1	m/m
24	I°	NB	CR	CSA/MMF	MMUD 2+	w/w

a/ c GVHD, akute/ chronische Transplantat- gegen- Wirt- Reaktion; NB, nicht bestimmbar; R, Rezidiv; CR, komplette Remission; PD, Progress; NE, nicht evaluierbar; CSA, Cyclosporin A; MTX, Methotrexat; MMF, Mycophenolat Mofetil; MUD, HLA- kompatibler Fremdspender; MRD, HLA- kompatibler Familienspender; MMUD, HLA- differenter Fremdspender; E, Empfänger; S, Spender; w, weiblich; m,männlich;*fallender Chimärismus

4. Diskussion

Die Prognose bei T- NHL ist bis auf wenige Ausnahmefälle infaust und das Therapieansprechen auf die konventionelle Chemotherapie nicht anhaltend (Coiffier 1. et al., 1990; Arrowsmith et al., 2003). In der hier vorgestellten Patientengruppe haben alle Patienten bis auf eine trotz intensiver Chemotherapie mit häufig mehreren Therapielinien Rezidive oder Progresse des Lymphoms/ der Leukämie erlitten. Auch bei 5 Patienten, die in dieser Patientengruppe im Rahmen der Vorbehandlung eine Hochdosischemotherapie mit autologen Stammzellen erhalten haben, hat die auto- PBSZT kein kuratives Potenzial gezeigt.

Die dosiseskalierte Chemotherapie ist, wie Nickelsen et al. beschrieben hat, bei Patienten mit T- NHL deutlich weniger effektiv als bei Patienten mit B- NHL. Nach der Mega-CHOEP- Therapie (Nickelsen et al., 2009; Schmitz et al., 2012) haben die Patienten mit T-Zell- Lymphomen im Vergleich zu den Patienten mit B- Zell- Lymphomen ein eindeutig schlechteres Ereignis-freies Überleben (EFS 3Jahre), nämlich 25,9% vs 60,15% sowie ein OS von 44,5% vs 63,4%. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv nach solch einer Behandlung betrug bei Patienten mit T- NHL ca. 10 Monate. In der Studie von Nickelsen et al. rezidierten 50% aller mit Mega-CHOEP behandelten Patienten mit T- NHL. Patienten, die ein frühes Therapieversagen im Sinne eines Progresses oder SD (stabile Erkrankung) innerhalb von 3 Monaten nach der Therapie mit Mega- CHOEP gezeigt haben, konnten auch im langfristigen Verlauf nicht geheilt werden. Es wurde auch langfristig kein therapeutischer Nutzen im Sinne von Verbesserung der Überlebenszeiten durch eine Erstlinienbehandlung mit dosiseskalierter konventioneller Chemotherapie mit anschließendem Stammzellsupport bei Patienten, die auf diese Therapie ein gutes Therapieansprechen aufweisen, beobachtet (Mercadal et al., 2008).

In der Literatur wird eine Hochdosischemotherapie mit anschließender auto- PBSZT als ein potenziell kurativer Therapieansatz für solche Patienten mit T- NHL diskutiert, die unter konventionellen Chemotherapie eine komplette Remission erreicht haben. Es ist aber wichtig, dass die beschriebenen relativ guten Ergebnisse nach der auto- PBSZT in selektionierten Patientengruppen mit ausschließlich einem primär therapiesensitiven Erkrankungsstatus beobachtet wurden (Blystad et al., 2001; Reimer et al., 2009; Rodríguez et al., 2007; d'Amore 2. et al., 2012). Dank der Konsolidierung mit auto- PBSZT können bei den Patienten, die sich bereits nach der Induktionstherapie in kompletter Remission befinden, die Überlebenszeiten verbessert werden. Eine auto- PBSZT wurde als eine Konsolidierung für Patienten in erster kompletter Remission durch die Spanische Arbeitsgruppe für Lymphome und autologe Stammzelltransplantation retrospektiv in insgesamt 74 Fällen aus mehreren Transplantationszentren analysiert (Rodríguez et al., 2007). Diese Analyse hat gezeigt, dass Patienten

mit bei der Erstdiagnosestellung bestehenden schlechten prognostischen Faktoren, die eine Konsolidierung mit auto- PBSZT in erster kompletter Remission erhalten haben, bessere Überlebensrate aufweisen verglichen mit der für Patienten, die nach einer konventionellen Chemotherapie zwar eine komplette Remission erzielten, aber anschließend keine Konditionierung mit auto- PBSZT bekamen. Auch aus prospektiv nicht randomisierten Studien (Reimer et al., 2009) wurde berichtet, dass Patienten, die in erster kompletter oder partieller Remission konsolidierend autolog transplantiert wurden, bessere Überlebensraten erreichten als ausschließlich mit konventioneller Chemotherapie behandelte Patienten. Dabei ist das Risiko von akuter Therapietoxizität, meist gravierenden infektiösen Komplikationen, bei der auto- PBSZT laut mehrerer Autoren gering und die therapieassoziierte Letalität liegt bei 0-16% (Blystad et al., 2001; Reimer et al., 2009; Rodríguez et al., 2007; Numata et al., 2010; Kyriakou 2. et al., 2008; Jantunen et al., 2004; d'Amore 2. et al., 2012).

Allgemein gilt der Status der Erkrankung vor der auto- PBSZT als ein wichtiger Faktor, der den Therapieerfolg signifikant beeinflusst (Chen et al., 2008; Numata et al., 2010; Kyriakou 2. et al., 2008). Besonders Patienten, die sich zum Zeitpunkt der auto- PBSZT im Progress ihrer Erkrankung befinden oder kein Therapieansprechen auf die Vortherapien zeigten, haben ein hohes Risiko für einen weiteren Progress und auch im Falle des Erreichens einer kompletten Remission nach auto- PBSZT ein hohes Rezidivrisiko (Chen et al., 2008). Patienten mit therapierefraktären T- Zell- Lymphomen, sowie Patienten im Progress der Erkrankung vor auto- PBSZT profitieren von dieser Therapieoption nicht und es wurden in der Literatur bei solchen Patienten rasche Progresse nach auto- PBSZT beschrieben. (Chen et al., 2008; Feyler et al., 2007). Die Zeit zum Progress nach der auto- PBSZT bei Patienten mit schlechtem oder fehlendem Ansprechen auf die Vortherapien ist kurz und, wie in der Literatur repetitiv erwähnt, liegt bei ca. 5- 7 Monaten (Chen et al., 2008; Kyriakou 2. et al., 2008; Kewalramani et al., 2006). Die in der Literatur angegebene Progressrate nach der auto- PBSZT bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die konventionelle Induktionstherapie liegt bei 46%-83% (Chen et al., 2008; Kyriakou 2. et al., 2008; Kewalramani et al., 2006).

Die Überlebenszeiten (OS und PFS) nach auto- PBSZT sind für Patienten mit initial therapierefraktären T- Zell- Lymphomen deutlich schlechter als für Patienten, die in kompletter Remission konsolidierend autolog stammzelltransplantiert werden (Feyler et al., 2007: OS(2Jahre) 34% vs 62% und PFS(2Jahre) 37% vs 59%; Chen et al., 2008: OS(5Jahre) 30% vs 76% und PFS(5Jahre) 0% vs 51%; Numata et al., 2010: OS(5Jahre) 38% vs 67% und PFS(5Jahre) 28,6% vs 67,5%).

Die hohe Zahl der vorausgegangenen Therapielinien, die vermutlich auch der Therapierefraktärität entspricht, beeinflusst negativ die PFS (Chen et al., 2008; Kyriakou 2. et al., 2008) nach der auto-

PBSZT. Auch der histologische Subtyp des T- NHL erscheint das Therapieansprechen und die Überlebenszeiten nach der auto- PBSZT zu beeinflussen. In der durch Rodríguez et al. vorgestellten Analyse konnte eine signifikant bessere Überlebensrate bei Patienten mit ALCL (keine Angabe von Alk- Status) im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen beobachtet werden. Vor der auto- PBSZT haben ebenso in der von Blystad et al. vorgestellten Gruppe besonders Patienten mit ALCL (keine Angabe von Alk- Status) eine Tendenz zum besseren Therapieerfolg gezeigt.

Wie Chen et al. beschrieben haben, ist auch die aufwendige Maßnahme einer T-Zellen-Depletion aus dem autologen Transplantat zur Reduktion des Risikos einer möglichen Übertragung der malignen T- Zellen während der Transplantation keine effektive Option zur Verbesserung der Ergebnisse nach auto- PBSZT, zumindest galt dies für Patienten, die sich der Stammzellapherese und der auto- PBSZT im Progress oder bei therapierefraktärer Erkrankung unterzogen haben. Aber auch bei Patienten in kompletter oder partieller Remission haben Transplantate mit selektierten CD34 positiven peripheren autologen Blutstammzellen keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Therapieerfolgs und der Rezidivrate erbracht (Blystad et al., 2001).

Dass auch Patienten, die initial ein sehr gutes Therapieansprechen aufweisen und in erster kompletter Remission autolog stammzelltransplantiert werden, nach der auto- PBSZT häufig rezidivieren, haben in der Literatur viele Autoren berichtet (Chen et al., 2008; Reimer et al., 2009; Numata et al., 2010). In prospektiven Studien (Reimer et al., 2009) wurde gezeigt, dass etwa 40% der Patienten rezidivieren, die bereits vor der auto- PBSZT eine komplette Remission erzielt haben. In diesen Studien betrug die mediane Zeit bis zum Rezidiv ca. 11,5 Monate. Für diese Patienten fehlt ein konservativer weiterer kurativer Therapieansatz. Die Frequenz der Rezidive und Progresse nach der auto- PBSZT ist mit 33,8%- 43% hoch (Jantunen et al., 2004; Reimer et al., 2009; Numata et al., 2010) und für Patienten mit rezidivierenden T- NHL ist dringend eine weitere Therapieoption außer Chemotherapie nötig.

In der in dieser Dissertation vorgestellten Patientengruppe haben alle 5 autolog stammzelltransplantierten Patienten unabhängig vom histologischen Subtyp des T- NHL (2 Patienten mit ALCL, 2 Patienten mit PTCL- NOS und 1 Patient mit EATL) innerhalb von median 9 Monaten nach der auto- PBSZT trotz des guten Ausgangsstatus der Erkrankung vor der auto- PBSTZ (3 Patienten in kompletter Remission, 1 Patient in partieller Remission, eine Transplantation als Erstlinientherapie) ein Rezidiv erlitten.

In zahlreichen Analysen von Patientengruppen, die einer auto- PBSZT unterzogen worden sind, wurde ein nicht langfristig anhaltendes Therapieansprechen gezeigt und eine dringende Notwendigkeit für

Entwicklung anderer als auto- PBSZT Therapieoptionen diskutiert (Chen et al., 2008; Rodríguez et al., 2007; Mercadal et al., 2008). Auch Reimer et al. hat es in die Diskussion gestellt, dass für die große Patientengruppe, die gegen die konventionelle Chemotherapie refraktär waren und dadurch in die prospektiven Studien mit auto- PBSZT nicht angeschlossen werden konnten oder trotz des initial guten Therapieansprechens im Verlauf Progress oder Rezidiv des Lymphoms erlitten haben, ein etablierter konformer Therapieregime fehlt und eine allogene Blutstammzelltransplantation in solchen Fällen erwogen werden soll.

Die aktuell zur Verfügung stehenden, neu eingeführten Therapeutika (Zain und O'Connor, 2010) wie Vorinostat (Olsen et al., 2007), Romidepsin (Coiffier 2. et al, 2012), Pralatrexat (Foss et al., 2012), Nelarabin (Gökbuget 1. et al., 2011), Zanolinumab (d'Amore 1. et al., 2010), Brentuximab Vedotin (Younes et al., 2010) liefern Patienten mit T- NHL eine potenzielle Therapieoption, es ist aber klärungsbedürftig, ob mit den Therapeutika alleine eine langfristige anhaltende komplette Remission bei Patienten mit vorbehandelten und therapieresistenten T- NHL erzielt werden kann.

Die konventionelle Chemotherapie, intensivierte und dosiseskalierte Chemotherapie- Protokolle wie auch eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bieten, wie in den zahlreichen oben diskutierten Studien sowie in der hier analysierten Patientengruppe gezeigt, bei chemotherapieresistenten aber auch zum Teil bei initial auf die Chemotherapie gut ansprechenden Patienten, keinen definitiven kurativen Therapieansatz an. Eine langfristige Kontrolle der Erkrankung kann mit Chemotherapie alleine bei T- NHL nicht erzielt werden. Diese könnte aber, wie bei an Leukämie erkrankten Patienten bekannt, mithilfe eines nach der allo- PBSZT einsetzenden immunologischen Phänomens, des sogenannten GVL Effektes erreicht werden. Das Vorhandensein eines GVL Effektes und seinen Einfluss auf die Überlebensrate und Remission bei Patienten mit T- NHL wurde in der Literatur mehrmals diskutiert. In einer retrospektiven Analyse aus Frankreich (Le Gouill et al., 2008) konnte festgestellt werden, dass ein Teil jener Patienten, die gegen die konventionelle Chemotherapie resistent waren, durch die allo- PBSZT geheilt werden konnte. Le Gouill et al. berichtet über ein OS (5Jahre) für diese Patienten von 29%. Des Weiteren haben in der Analyse von Le Gouill et al. zwei nach der allo- PBSZT mit DLI behandelte Patienten eine komplette Remission erreicht. Als Erklärung für ihre Ergebnisse wurde von den Autoren ein GVL Effekt postuliert. Die große Bedeutung des neuen Immunsystems für den Therapieerfolg nach allo- PBSZT wurde auch in einer retrospektiv durch Kyriakou et al. (Kyriakou 1. et al., 2009) durchgeführten Analyse von Patienten mit AITL diskutiert. In dieser Analyse war die Erkrankung bei ca. 50% der transplantierten Patienten vor der allo- PBSZT mit konventioneller Chemotherapie nicht kontrollierbar. Die Frequenz des Rezidivs 3 Jahre nach allo- PBSZT lag bei dieser Patientengruppe bei

20%, sodass ein zusätzlicher therapeutischer Faktor neben der vor der allo- PBSZT verabreichten Hochdosischemotherapie, nämlich der GVL Effekt, im Sinne einer nach der allo- PBSZT einsetzenden und gegen den Tumor gerichteten Immunreaktion, vermutet wurde. Für die wichtige therapeutische Rolle des neuen Immunsystems sprachen laut den Autoren auch zwei weitere Fakten: Tendenz zur niedrigeren Rezidivrate bei Patienten, die nach der allo- PBSZT eine cGVHD entwickelt haben sowie ein kuratives Potenzial von DLI, durch die 2 Patienten nach der Transplantation Besserung des Erkrankungsstatus bis zur kompletten Remission erreichten. Zudem haben Patienten, bei denen keine Zeichen einer GVHD auftraten, in dieser Analyse häufig im Verlauf ein Rezidiv erlitten. Die Autoren haben die allo- PBSZT mit GVL Effekt als einen wichtigen Therapieansatz bei AITL Patienten gesehen.

Über sehr gute Ergebnisse nach der allo- PBSZT bei T- NHL (OS (3J) 81%; PFS (3J) 64%), einschließlich von Patienten mit einer primär refraktären Erkrankung und mit Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie sowie nach auto- PBSZT, haben Corradini und Mitarbeiter in einer italienischen Phase II Studie berichtet. In diesen Studien wurden aber ausgewählte Patienten ohne Komorbiditäten (Alter unter 65 J, guter Allgemeinzustand, gute Nieren- und Leberparameter) eingeschlossen und fast ausschließlich von verwandten Spendern transplantiert, was zum Teil die sehr guten Ergebnisse erklären konnte. Es ist aber zu bemerken, dass in dieser Studie eine hohe Rate an cGVHD von ca. 50% sowie an aGVHD von 35% beobachtet wurde und dass 2 von insgesamt 3 Patienten, die aufgrund eines Progresses des Lymphoms mit DLI behandelt worden sind, auf die Immuntherapie gut angesprochen haben, was auf die essenzielle Rolle des neuen Immunsystems zur Behandlung des Lymphoms bei der allo- PBSZT hinweist.

Als Erklärung für das gute Therapieansprechen in der hier vorliegenden Arbeit vorgestellten Patientengruppe, die aufgrund des unzureichenden, bzw. nicht anhaltenden Ansprechens auf die vorausgegangenen intensiven und meistens bereits erschöpften konventionellen Therapien insgesamt eine sehr schlechte Prognose vor Einleitung des Transplantationsverfahren hatte, muss eine Immuntherapie im Sinne eines GVL Effektes und einer gegen die malignen, CD52- exprimierenden Zellen gezielt gerichteten mittelhoch- dosierten Therapie mit Alemtuzumab gesehen werden. Die Immunkontrolle der Erkrankung kann nach DLI- Gabe verbessert werden, dieses Verfahren ist aber allerdings potenziell mit der Entwicklung einer schweren aGVHD assoziiert.

Wie Enblad et al. in einer multizentrischen Studie fand, kann Alemtuzumab sogar als Monotherapie bei einigen Patienten mit intensiv vorbehandelten und therapierefraktären T-NHL mit sehr infauster Prognose zur Remission führen. Die durch die Autoren angegebene Remissionsrate von 36% war aber

nicht hoch und die erreichten Remissionen nicht langfristig anhaltend (2-12 Monate). Relativ gute Ergebnisse unter Monotherapie mit Alemtuzumab wurden von Lundin et al. bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien von Sézary-Syndrom und Mycosis fungoides (Therapieansprechen ca. 55%, davon 32% CR, 23%PR; und nur ein PD unter Therapie mit Alemtuzumab) beschrieben, ein besseres Therapieansprechen wurde bei Patienten, die weniger Therapielinien in der Vorgeschichte bekommen haben, dokumentiert.

Ein sehr gutes Therapieansprechen unter Alemtuzumab mit Erreichen einer kompletten Remission bei 60% der Patienten und einer partiellen Remission bei 16% der Patienten wurde bei Patienten mit T-PLL beobachtet (Dearden et al., 2001). Es ist zu verzeichnen, dass in dieser Patientengruppe kein Patient vor Beginn der Alemtuzumab- Therapie unter anderen Therapien ein CR erreicht hat, was auf das therapeutische Potenzial von Alemtuzumab hinweist. Eine langfristig anhaltende Remission konnte aber nur unter kombinierter Alemtuzumab- Therapie mit Stammzelltransplantation erreicht werden, wobei die Ergebnisse nach allo- PBSZT im Vergleich zur auto- PBSZT besser waren. Ein sehr gutes (Gesamt- Ansprechrare von 90%) aber nicht anhaltendes Therapieansprechen konnte in der Arbeit von Kluin-Nelemans et al. unter kombinierter Alemtuzumab-CHOP Therapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit T- NHL beobachtet werden.

Eine Hinzunahme von Alemtuzumab in die Chemotherapie- Protokolle führt bei Patienten mit T- NHL zur Verbesserung des Therapieansprechens. Die in der hier vorliegenden Arbeit vorgestellte kombinierte Immunchemotherapie mit Alemtuzumab und einer dosisreduzierten Konditionierung führte in der behandelten Patientengruppe in 20 von 22 beurteilbaren Fällen zur kompletten Remission des Lymphoms, was auf die hohe Effektivität dieser Therapie bei Patienten mit T- NHL hinweist. Ein gutes Therapieansprechen kann trotz der dosisreduzierten Konditionierung erzielt werden. Dank des BEAM- Protokolls ist die Toxizität der Konditionierung im Vergleich zu den myeloablativen Protokollen (MAC, myeloablative conditioning) verringert, sodass auch Patienten mit Komorbiditäten, ältere Patienten und intensiv vorbehandelte Patienten dieser Konditionierung zugeführt werden können.

Aufgrund der komplexen Wirkung von Alemtuzumab auf das Immunsystem wurde in der Literatur die Gefahr von potenziellen Komplikationen dieser Therapie, insbesondere von Infektionen sowie von möglichen Störungen in der hämatologischen Rekonstruktion nach der allo- PBSZT breit diskutiert. (Enblad et al., 2004; Lundin et al., 2003; Dearden et al., 2001; Kluin- Nelmans et al. 2011).

In der Patientengruppe von Enblad et al. war die Alemtuzumab- Therapie häufig mit einer CMV- oder EBV- Reaktivierung und Panzytopenie assoziiert und 5 von 14 behandelten Patienten sind infolge

schwerster infektiöser Komplikationen (Aspergillose, Tbc) verstorben. In der Patientengruppe von Lundin et al. wurden infektiöse Komplikationen unter der Therapie mit Alemtuzumab bei 50% aller Patienten beobachtet, eine CMV- Reaktivierung bei 18% der Patienten; schwere infektiöse Komplikationen inklusive Tbc und Aspergillose traten ausschließlich bei in der Vorgeschichte intensiv vortherapierten Patienten auf. Relativ wenig Infektionen (bei 18% aller behandelten Patienten) aber dagegen eine schwere prolongierte Panzytopenie bei 2 von 39 Patienten wurde unter Alemtuzumab-Therapie in der Arbeit von Dearden et al. beschrieben. In der Arbeit von Kluin-Nelemans et al. wurde bei 3 von insgesamt 20 mit kombinierter Immunchemotherapie (CHOP mit Alemtuzumab) behandelten Patienten eine EBV- Reaktivierung bis zur Entwicklung von PTLD detektiert und eine Notwendigkeit zum EBV- Monitoring unter Therapie mit Alemtuzumab diskutiert.

In der hier analysierten Patientengruppe wurden insgesamt 17 Patienten mit moderater oder hoher CMV- Risikokonstellation transplantiert. Eine Virämie wurde in 10 von 17 Fällen nachgewiesen. Bei 2 von insgesamt 3 Patienten, bei denen vor der allo- PBSZT eine Aspergillose bekannt war, kam es periprozedural zu keiner Verschlechterung dieser Infektion. Die moderate Dosis von Alemtuzumab erscheint bzgl. der potenziellen infektiösen Komplikationen bei allo- PBSZT gut tolerabel zu sein. Des Weiteren wurde kein primäres Transplantatversagen beobachtet und das Engraftment trat zeitgerecht auf. Es wurde auch trotz der hohen Zahl an Fremdspendern (nur 5 Familienspender) eine geringe Rate an GVHD beobachtet (aGVHD II-IV Grades 25%; cGVHD 30%). Die hier vorgeschlagene Therapieoption, am ehesten durch die immunsuppressive Wirkung von Alemtuzumab, ist also mit einem geringen Risiko von GVHD und als fremdallogene PBSZT durchführbar. Die Vortherapie mit CLAEg scheint von wesentlicher Bedeutung zu sein; einerseits kann sie zur Besserung des Status vor der allo- PBSZT, andererseits aber auch zum Zeitgewinn für die Fremdspendersuche dienen und auch wiederholt werden.

In der Literatur (Corradini et al., 2004) wurden relativ hohe Raten an GVHD bei Patienten mit T-NHL, sogar nach allo- PBSZT von verwandten Spendern beschrieben (cGVHD von ca. 50%; aGVHD von 35%). In der überwiegend myeloablativ konditionierten Patientengruppe von Goldberg et al. betrug die Frequenz einer akuten GVHD 41%, mit einem hohen Prozentsatz (21%) einer schweren aGVHD (III-IV), und die Frequenz der cGVHD lag bei 25%. In der Arbeit von Goldberg et al. war die Frequenz einer aGVHD signifikant höher in der Patientengruppe, die unmanipulierte Transplantate (ohne TCD, T- Zell- Depletion) erhalten hatte (66,7% vs 18,8%). Bei insgesamt 3 Patienten, die Alemtuzumab erhalten hatten, wurde allerdings nur bei einem Patienten eine aGVHD (II Grades) beobachtet. Eine relativ niedrige Rate an GVHD (aGVHD 21% und cGVHD 25,5%, meistens

extensive cGVHD) wurde in der Patientengruppe von Doderer, die eine dosisreduzierte Konditionierung erhalten hat, beschrieben.

Limitierend erscheint für die allo- PBSZT insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit Komorbiditäten und jenen, die intensiv vortherapiert wurden, die Toxizität der Hochdosischemotherapie. Die erhebliche Toxizität der myeloablativen Konditionierung bei Patienten mit besonders intensiv vorbehandelten T- Zell- Lymphomen vor allo- PBSZT ist mit hoher periprozeduraler Letalität verbunden. In der Literatur (Goldberg et al., 2012; Kim et al., 2006) wird die behandlungsbedingte Letalität nach myeloablativer Konditionierung mit 18%- 42% angegeben. In der durch Kim et al. analysierten Patientengruppe mit NHL wurde bei Patienten mit einem vor der allo- PBSZT bestehenden therapierefraktären Erkrankungsstaus sogar eine höhere Letalität infolge behandlungsbedingter Komplikationen als die durch den Progress der Erkrankung bedingte Letalität (58% vs 18%) beschrieben. In erster Linie war die hohe Therapie- assoziierte Letalität mit einer hohen Rate an letalen Infektionen verbunden. Als weitere Todesursachen wurden eine Therapietoxizität mit interstitieller Pneumonitis und ein okklusiver Lebervenenverschuß (VOD) sowie aGVHD angegeben. Die häufigste Ursache für TRM in der Patientengruppe von Goldberg et al. war eine aGVHD .

Als einen für die allo-PBSZT limitierenden Faktor wurde die Therapietoxizität auch von Le Gouill et al. in seiner retrospektiven Analyse von Patienten mit T- NHL gesehen, die eine allo- PBSZT nach diversen, überwiegend myeloablativen Konditionierungsprotokollen erhalten haben. Die nach RIC konditionierte Patientengruppe zeigte im Vergleich mit den myeloablativ konditionierten Patienten in dieser Analyse eine Tendenz zur niedrigeren behandlungsbedingten Letalität (TRM). Insgesamt war aber in der Analyse von Le Gouill et al. die TRM mit 34% hoch. Als häufigste Ursache der TRM wurden Infektionen berichtet, des Weiteren eine intensive Vortherapie (mehr als 2 Therapielinien), fortgeschrittener Erkrankungstatus zum Zeitpunkt der allo-PBSZT sowie die Entwicklung einer schweren aGVHD, Transplantation vom Fremdspender sowie von HLA- differenten Spendern korrelierten mit hoher TRM.

Im Gegenteil zu dieser Analyse wurden in der retrospektiven Arbeit von Kyriakou et al. (Kyriakou 1. et al., 2009) bei Patienten mit AITL keine Unterschiede in der behandlungsbedingten Letalität und der Rate an aGVHD und cGVHD zwischen den mit RIC und MAC behandelten Patienten gesehen. Direkt nach der Transplantation bis zum Tag+100 konnte eine statistisch nicht relevante Tendenz zur nicht rezidivbedingten Letalität (NRM) bei MAC Patienten beobachtet werden, die nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar war. Die Frequenz des Rezidivs und PFS waren von Konditionierungsprotokoll

nicht abhängig. Die NRM war besser bei Patienten mit chemosensitiver Erkrankung, was eventuell mit niedriger kumulativer Toxizität der vorausgegangenen Therapien einhergeht.

Sehr niedrige NRM von 6% nach 2 Jahren nach der allo- PBSZT wurden nach RIC Konditionierung mit Thiotepa/ Fludarabin/ Cyclophosphamid in einer Phase II Studie von Corradini et al. beobachtet. Wie erwähnt, wurden in diese Studie ausschließlich junge Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten eingeschlossen. In der ebenfalls mit Thiotepa/ Fludarabin/ Cyclophosphamid konditionierten Patientengruppe von Doderio et al. war die NRM mit 12% doppelt so hoch wie in der oben genannten Studie von Corradini et al. und als Risikofaktor für NRM wurde die Entwicklung einer extensiven cGVHD eruiert. Die häufigsten Ursachen für NRM in der Patientengruppe von Doderio et al. waren Infektionen, weiter MOF und GVHD.

Jacobsen et al. berichtete über eine retrospektiv analysierte Patientengruppe mit T-NHL, in der Patienten entweder mit RIC (Fludarabin/ low-dose Busulfan) oder MAC (TBI/ Cyclophosphamid) konditioniert wurden. Die NRM war in der MAC Gruppe höher (36% vs 10%), betrug für die gesamte Patientenkohorte 27%. Die häufigste NRM Ursachen waren Toxizität (pulmonal und VOD), GVHD und an dritter Stelle Infekte. Die Rezidivrate (insgesamt 43%) war in dieser Analyse statistisch signifikant höher in der RIC Gruppe im Vergleich zur MAC- Gruppe (57% vs 33%), sodass die RIC von den Autoren als ein Risikofaktor für Rezidiv gesehen wurde. Akute und chronische GVHD war insgesamt moderat und tendenziell trat sie häufiger in der RIC Gruppe auf (aGVHD 38% vs 10%, cGVHD 42% vs 32%).

Die in unserer Arbeit gewählte RIC ist mit wenig periprozeduralen Komplikationen und auch, trotz der immunsuppressiven Therapie mit Alemtuzumab, niedriger Rate an infektiösen Komplikationen assoziiert. Die Toxizität ist bis auf eine zu erwartete Aplasie und eine in erster Linie mit MTX-Immunsuppression assoziierte Mukositis gering und auch bei in der Vorgeschichte intensiv therapierten Patienten sowie älteren Patienten mit Komorbiditäten durchführbar. Auch bei Patienten, die sich in der Vorgeschichte bereits einer Hochdosismotherapie vor auto- PBSZT unterzogen haben, wurden keine VOD- Fälle beobachtet.

In zahlreichen Analysen in der Literatur wurde postuliert, dass die Überlebenszeiten nach der allo-PBSZT bei Patienten mit T- NHL noch verbessert werden könnten, wenn die allo-PBSZT möglichst schnell, bei Zustand nach Behandlung mit wenigen Therapielinien und bei noch chemosensitiver Erkrankung durchgeführt würde (Kyriakou 1. et al., 2009; Doderio et al., 2012; Goldberg et al., 2012; Le Gouill et al., 2008). Le Gouill et al. berichtet über OS(5Jahre) von 29% nach der allo- PBSZT für Patienten mit einer auf die Vortherapien resistenten Erkrankung. Im Vergleich lag in der Analyse von

Le Gouill et al. die OS (5Jahre) für Patienten, die in kompletter Remission transplantiert worden sind bei 69%.

Eine erhöhte Rezidivrate nach der allo- PBSZT wurde auch in der Analyse von Kyriakou et al. (Kyriakou 1. et al., 2009) bei Patienten gesehen, die vor der allo- PBSZT einen fortgeschrittenen Erkrankungsstatus aufwiesen. In ihrer Analyse haben die in kompletter Remission transplantierten Patienten eine niedrigere Rezidivrate als Patienten mit einem schlechten Erkrankungsstatus prätransplantationem gezeigt (15% vs 28%). In den zwei Patientengruppen konnten auch relevante Unterschiede in OS (37% vs 81%) und PFS (33% vs 66%) gesehen werden. Auch Goldberg et al. hat in einer retrospektiven Analyse von allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit T- NHL Unterschiede in der Rezidivrate nach der allo- PBSZT in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus vor der Transplantation zugunsten Patienten mit kompletter Remission vor der Transplantation gesehen. In ihrer Analyse haben bei der Rezidivrate für alle transplantierten Patienten von 24 % nur 2 von insgesamt 16 in kompletter Remission transplantierten Patienten ein Rezidiv erlitten.

In der Arbeit von Doderio et al. haben jüngere und chemosensitive Patienten bessere Ergebnisse nach allo- PBSZT erreicht, als Patienten, die mit therapierefraktärer Erkrankung transplantiert wurden. Das OS (5J) nach der allo- PBSZT für Patienten mit resistenter Erkrankung vor Transplantation lag bei 23% und die mediane Zeit zum Rezidiv war sehr kurz und betrug 4,5 Monate. Die Rezidivrate war auch deutlich höher bei Patienten, die in partieller Remission transplantiert wurden, als bei Patienten, die die allo- PBSZT in kompletter Remission erhalten hatten (53% vs 22%). Die Überlebenszeiten waren in der Patientengruppe von Doderio et al. stark von der Chemosensitivität abhängig (OS (5J) 50% (chemosensitiv 59% vs 23% therapieresistent) und PFS 40% (chemosensitiv 51% vs 8% therapieresistent)).

Im Vergleich zu den oben genannten Daten aus der Literatur zeigt das hier vorgestellte therapeutische Konzept bei Patienten mit T- NHL, einschließlich der häufigen Patienten mit therapierefraktärer und rezidivierender Erkrankung, ein kuratives Potenzial bei niedriger Toxizität und tolerablen Raten an GVHD und infektiösen Komplikationen. Die vorgeschlagene Therapieoption ist auch bei älteren Patienten, intensiv vorbehandelten Patienten, Patienten mit einer unter der konventionellen Therapie schlechten Kontrolle der Erkrankung und Patienten mit Komorbiditäten mit gutem Erfolg durchführbar. Es wäre zu wünschen, dass Ärzte, die Patienten mit rezidierten T- NHL betreuen, früh an diese Option denken, und dieses potentiell kurative Vorgehen mit einem Transplantationszentrum diskutieren.

5. Zusammenfassung

Die Prognose von T- NHL ist bis auf wenige Ausnahmefälle ungünstig. Patienten mit T- NHL können nach Erstlinientherapie und sogar nach auto- PBSZT nach Erreichen einer kompletten Remission schnell ein Rezidiv erleiden. Nur Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf die initiale Therapie können von der auto- PBSZT langfristig profitieren, aber spätestens im Falle eines Rezidives ist die weitere Prognose limitiert. Für Patienten mit rezidierten und therapieresistenten T- NHL gibt es bislang keine etablierte kurative Zweitlinientherapie. Gegenwärtig ist noch klärungsbedürftig, inwieweit mit den neu eingeführten Therapeutika wie Vorinostat, Romidepsin, Pralatrexat, Nelarabin, Zanolinumab, Brentuximab Vedotin eine langfristig anhaltende komplette Remission bei Patienten mit auf die intensive Vortherapie resistenten T- NHL erzielt werden kann.

Die allogene Stammzelltransplantation bietet dank der posttransplantationem einsetzenden Transplantat- gegen- Leukämie/ Lymphom Reaktion eine langfristige Immuntherapie an. Insbesondere ältere sowie intensiv vorthapierte Patienten können für die behandelnden Ärzte außerhalb eines Transplantationszentrums zu schwach und gebrechlich für eine allogene Stammzelltransplantation erscheinen. Darüber hinaus kann das Erreichen einer Kontrolle über die Erkrankung vor der allogenen Stammzelltransplantation problematisch sein und ein kompatibler Spender muss rechtzeitig gefunden werden. Induktion einer Remission sowie eine überbrückende Erhaltungstherapie sind die wichtigsten Punkten zum Zeitgewinn während der parallel laufenden Spendersuche. In der Literatur wurden überwiegend Fälle von T- NHL Patienten berichtet, die in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung und meistens nach heterogenen Vortherapien und Konditionierungsprotokollen mit Stammzellen von Familienspendern transplantiert wurden. Einzelzentrum- Analysen wurden häufig für lange Zeitabschnitte und nicht konsekutive Patienten berichtet.

In der in dieser Arbeit vorgestellten Patientengruppe mit rezidierten und therapieresistenten T- NHL konnten alle konsekutiv aufgenommenen Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation nach kurzem Zeitabstand nach der letzten Chemotherapie unterzogen werden. Der CLAEg- Protokoll war in der Mehrheit der Fälle effektiv bezüglich der Krankheitskontrolle. Nach dem hier vorgestellten dosisreduzierten Konditionierungsprotokoll mit BEAM- Alemtuzumab mit anschließender allogener Blutstammzelltransplantation konnten 20 von 22 Patienten eine komplette Remission erreichen, die in der Hälfte aller Fälle konstant blieb. Beinahe die Hälfte der Patienten hat eine komplette Remission unter dieser Behandlung zum ersten Mal erreicht. Die erhobenen Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit T- NHL unabhängig von dem Remissionsstatus vor Salvage- Therapie von der allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Die mit dem BEAM- Protokoll kombinierte moderate Alemtuzumab Dosis, wie bereits ursprünglich durch Faulkner et al. vorgeschlagen wurde, führt nicht

nur zur Reduktion der verbleibenden Tumorzellen sondern auch der transplantierten T- Zellen und somit muss als eine Prophylaxe der Transplantat-gegen-Wirt Reaktion gesehen werden, weil die Frequenz einer schweren akuten sowie chronischen Transplantat-gegen-Wirt Reaktion niedrig war und die langfristige Immunkontrolle des Tumors nach der Transplantation unbeeinflusst erscheint.

Wie in der Literatur bereits beschrieben, kann eine Therapie mit Spenderlymphozyten- Infusion nach der allogenen Stammzelltransplantation bei rezidierten T- NHL zur anhaltenden kompletten Remission führen. In der hier vorgestellten Patientengruppe haben 2 posttransplantationem bei Rezidiv mit Spenderlymphozyten- Infusion behandelte Patienten eine komplette Remission erreicht, ein von den Patienten ist aber infolge einer schweren, durch die Spenderlymphozyten- Infusion induzierten Transplantat- gegen- Wirt Reaktion verstorben.

Die vorgeschlagene und im Einzelzentrum bei konsekutiven 24 Patienten im Zeitraum von 5,5 Jahren durchgeführte Therapie ist effektiv, gut verträglich und organisatorisch praktikabel. Mit der vorgestellten reduzierten Konditionierung können sogar ältere Patienten und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand erfolgreich transplantiert werden. In der Zeit der Spendersuche kann anhand des CLAEg Protokolls der Erkrankungsstatus verbessert werden und somit ein optimaler Ausgangspunkt zur allogenen Stammzelltransplantation erzielt werden. Mit dem CLAEg Protokoll kann die Transplantation ohne Verzögerung durchgeführt werden. In schnell proliferierenden T- Zell Tumoren ist der kurze Zeitabstand zwischen der vorausgegangenen Chemotherapie und der Konditionierung besonders wichtig. Eine zügige Entscheidung zur allogenen Transplantation nach BEAM- Alemtuzumab- Protokoll und rechtzeitige Zuweisung solcher Patienten ins Transplantationszentrum kann die erhobenen Ergebnisse weiter verbessern. Eine Überweisung der Patienten mit T- NHL an ein hämatologisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung ist dringend zu empfehlen.

6. Literaturverzeichnis

1. Arrowsmith, E.R., Macon, W.R., Kinney, M.C., Stein, R.S., Goodman, S.A., Morgan, D.S., Flexner, J.M., Cousar, J.B., Jagasia, M.H., McCurley, T.L., Greer, J.P. (2003): Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk Lymphoma*, 44, 241-249.
2. Blystad, A.K., Enblad, G., Kvaløy, S., Berglund, A., Delabie, J., Holte, H., Carlson, K., Kvalheim, G., Bengtsson, M., Hagberg, H. (2001): High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant*, 27, 711-716.
3. Chen, A.I., McMillan, A., Negrin, R.S., Horning, S.J., Laport, G.G. (2008): Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: The Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 741-747.
4. Coiffier, B. 1., Brousse, N., Peuchmaur, M., Berger, F., Gisselbrecht, C., Bryon, P.A., Diebold, J. (1990): Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Aggressives) *Ann Oncol*, 1, 45-50.
5. Coiffier, B. 2., Pro, B., Prince, H.M., Foss, F., Sokol, L., Greenwood, M., Caballero, D., Borchmann, P., Morschhauser, F., Wilhelm, M., Pinter-Brown, L., Padmanabhan, S., Shustov, A., Nichols, J., Carroll, S., Balser, J., Balser, B., Horwitz, S. (2012): Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*, 30, 631-636.
6. Corradini, P., Doderio, A., Zallio, F., Caracciolo, D., Casini, M., Bregni, M., Narni, F., Patriarca, F., Boccadoro, M., Benedetti, F., Rambaldi, A., Gianni, A.M., Tarella, C. (2004): Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*, 22, 2172-2176.
7. d'Amore, F. 1., Radford, J., Relander, T., Jerkeman, M., Tilly, H., Osterborg, A., Morschhauser, F., Gramatzki, M., Dreyling, M., Bang, B., Hagberg, H. (2010): Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol*, 150, 565-573.
8. d'Amore, F. 2., Relander, T., Lauritzsen, G.F., Jantunen, E., Hagberg, H., Anderson, H., Holte, H., Österborg, A., Merup, M., Brown, P., Kuittinen, O., Erlanson, M., Østenstad, B., Fagerli, U.M., Gadeberg, O.V., Sundström, C., Delabie, J., Ralfkiaer, E., Vornanen, M., Toldbod, H.E. (2012): Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*, 30, 3093-3099.
9. Dearden, C.E., Matutes, E., Cazin, B., Tjønnfjord, G.E., Parreira, A., Nomdedeu, B., Leoni, P., Clark, F.J., Radia, D., Rassam, S.M., Roques, T., Ketterer, N., Brito-Babapulle, V., Dyer, M.J.,

Catovsky, D. (2001): High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*, 98, 1721-1726.

10. Doderio, A., Spina, F., Narni, F., Patriarca, F., Cavattoni, I., Benedetti, F., Ciceri, F., Baronciani, D., Scimè, R., Pogliani, E., Rambaldi, A., Bonifazi, F., Dalto, S., Bruno, B., Corradini, P. (2012): Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia*, 26, 520-526.
11. Enblad, G., Hagberg, H., Erlanson, M., Lundin, J., MacDonald, A.P., Repp, R., Schetelig, J., Seipelt, G., Osterborg, A. (2004): A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*, 103, 2920-2924.
12. Faulkner, R.D., Craddock, C., Byrne, J.L., Mahendra, P., Haynes, A.P., Prentice, H.G., Potter, M., Pagliuca, A., Ho, A., Devereux, S., McQuaker, G., Mufti, G., Yin, J.L., Russell, N.H. (2004): BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood*, 103, 428-434.
13. Feyler, S., Prince, H.M., Pearce, R., Towilson, K., Nivison-Smith, I., Schey, S., Gibson, J., Patton, N., Bradstock, K., Marks, D.I., Cook, G. (2007): The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant*, 40, 443-450.
14. Foss, F., Horwitz, S.M., Coiffier, B., Bartlett, N., Popplewell, L., Pro, B., Pinter-Brown, L.C., Shustov, A., Furman, R.R., Haioun, C., Koutsoukos, T., O'Connor, O.A. (2012): Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 12, 238-243.
15. Gökbuget, N. 1., Basara, N., Baurmann, H., Beck, J., Brüggemann, M., Diedrich, H., Güldenzoph, B., Hartung, G., Horst, H.A., Hüttmann, A., Kobbe, G., Naumann, R., Ratei, R., Reichle, A., Serve, H., Stelljes, M., Viardot, A., Wattad, M., Hoelzer, D. (2011): High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood*, 118, 3504-3511.
16. Gökbuget, N. 2., Stanze, D., Beck, J., Diedrich, H., Horst, H.A., Hüttmann, A., Kobbe, G., Kreuzer, K.A., Leimer, L., Reichle, A., Schaich, M., Schwartz, S., Serve, H., Starck, M., Stelljes, M., Stuhlmann, R., Viardot, A., Wendelin, K., Freund, M., Hoelzer, D. (2012): Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*, 120, 2032-2041.
17. Goldberg, J.D., Chou, J.F., Horwitz, S., Teruya-Feldstein, J., Barker, J.N., Boulad, F., Castro-Malaspina, H., Giralt, S., Jakubowski, A.A., Koehne, G., van den Brink, M.R., Young, J.W., Zhang, Z., Papadopoulos, E.B., Perales, M.A. (2012): Long-term survival in patients with

peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 53, 1124-1129.

18. Horowitz, M.M., Gale, R.P., Sondel, P.M., Goldman, J.M., Kersey, J., Kolb, H.J., Rimm, A.A., Ringdén, O., Rozman, C., Speck, B., et al. (1990): Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75, 555-562.
19. Jacobsen, E.D., Kim, H.T., Ho, V.T., Cutler, C.S., Koreth, J., Fisher, D.C., Armand, P., Alyea, E.P., Freedman, A.S., Soiffer, R.J., Antin, J.H. (2011): A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*, 22, 1608-1613.
20. Jantunen, E., Wiklund, T., Juvonen, E., Putkonen, M., Lehtinen, T., Kuittinen, O., Franssila, K., Söderström, K.O., Leppä, S., Elonen, E., Remes, K., Nousiainen, T. (2004): Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant*, 33, 405-410.
21. Kaplan, E.L., Meier, P. (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457-481.
22. Kewalramani, T., Zelenetz, A.D., Teruya-Feldstein, J., Hamlin, P., Yahalom, J., Horwitz, S., Nimer, S.D., Moskowitz, C.H. (2006): Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 134, 202-207.
23. Kim, S.W., Tanimoto, T.E., Hirabayashi, N., Goto, S., Kami, M., Yoshioka, S., Uchida, T., Kishi, K., Tanaka, Y., Kohno, A., Kasai, M., Higuchi, M., Kasai, M., Mori, S., Fukuda, T., Izutsu, K., Sao, H., Ishikawa, T., Ichinohe, T., Takeuchi, K., Tajima, K., Tanosaki, R., Harada, M., Taniguchi, S., Tobinai, K., Hotta, T., Takaue, Y. (2006): Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*, 108, 382-389.
24. Kluin-Nelemans, H.C., van Marwijk Kooy, M., Lugtenburg, P.J., van Putten, W.L., Luten, M., Oudejans, J., van Imhoff, G.W. (2011): Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 22, 1595-1600.
25. Kyriakou, C. 1., Canals, C., Finke, J., Kobbe, G., Harousseau, J.L., Kolb, H.J., Novitzky, N., Goldstone, A.H., Sureda, A., Schmitz, N. (2009): Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 27, 3951-3958.
26. Kyriakou, C. 2., Canals, C., Goldstone, A., Caballero, D., Metzner, B., Kobbe, G., Kolb, H.J., Kienast, J., Reimer, P., Finke, J., Oberg, G., Hunter, A., Theorin, N., Sureda, A., Schmitz, N. (2008): High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-

Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 26, 218-224.

27. Le Gouill, S., Milpied, N., Buzyn, A., De Latour, R.P., Vernant, J.P., Mohty, M., Moles, M.P., Bouabdallah, K., Bulabois, C.E., Dupuis, J., Rio, B., Gratecos, N., Yakoub-Agha, I., Attal, M., Tournilhac, O., Decaudin, D., Bourhis, J.H., Blaise, D., Volteau, C., Michallet, M. (2008): Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*, 26, 2264-2271.
28. Lundin, J., Hagberg, H., Repp, R., Cavallin-Ståhl, E., Fredén, S., Juliusson, G., Rosenblad, E., Tjønnfjord, G., Wiklund, T., Osterborg, A. (2003): Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*, 101, 4267-4272.
29. Mercadal, S., Briones, J., Xicoy, B., Pedro, C., Escoda, L., Estany, C., Camós, M., Colomo, L., Espinosa, I., Martínez, S., Ribera, J.M., Martino, R., Gutiérrez-García, G., Montserrat, E., López-Guillermo, A. (2008): Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 19, 958-963.
30. Nickelsen, M., Ziepert, M., Zeynalova, S., Glass, B., Metzner, B., Leithaeuser, M., Mueller-Hermelink, H.K., Pfreundschuh, M., Schmitz, N. (2009): High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*, 20, 1977-1984.
31. Numata, A., Miyamoto, T., Ohno, Y., Kamimura, T., Kamezaki, K., Tanimoto, T., Takase, K., Henzan, H., Kato, K., Takenaka, K., Fukuda, T., Harada, N., Nagafuji, K., Teshima, T., Akashi, K., Harada, M., Eto, T. (2010): Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant*, 45, 311-316.
32. Olsen, E.A., Kim, Y.H., Kuzel, T.M., Pacheco, T.R., Foss, F.M., Parker, S., Frankel, S.R., Chen, C., Ricker, J.L., Arduino, J.M., Duvic, M. (2007): Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 25, 3109-3115.
33. Reimer, P., Rüdiger, T., Geissinger, E., Weissinger, F., Nerl, C., Schmitz, N., Engert, A., Einsele, H., Müller-Hermelink, H.K., Wilhelm, M. (2009): Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 27, 106-113.
34. Rodríguez, J., Conde, E., Gutiérrez, A., Arranz, R., León, A., Marín, J., Bendandi, M., Albo, C., Caballero, M.D. (2007): The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete

remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol*, 18, 652-657.

35. Schemper, M., Smith, T.L. (1996). A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 17, 343-346.
36. Schmitz, N., Nickelsen, M., Ziepert, M., Haenel, M., Borchmann, P., Schmidt, C., Viardot, A., Bentz, M., Peter, N., Ehninger, G., Doelken, G., Ruebe, C., Truemper, L., Rosenwald, A., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., Glass, B. (2012): Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*, 13, 1250-1259.
37. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. (2008): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
38. Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D.; International T-Cell Lymphoma Project (2008): International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*, 26, 4124-4130.
39. Weisenburger, D.D., Savage, K.J., Harris, N.L., Gascoyne, R.D., Jaffe, E.S., MacLennan, K.A., Rüdiger, T., Pileri, S., Nakamura, S., Nathwani, B., Campo, E., Berger, F., Coiffier, B., Kim, W.S., Holte, H., Federico, M., Au, W.Y., Tobinai, K., Armitage, J.O., Vose, J.M.; International Peripheral T-cell Lymphoma Project (2011): Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, 117, 3402-3408.
40. Younes, A., Bartlett, N.L., Leonard, J.P., Kennedy, D.A., Lynch, C.M., Sievers, E.L., Forero-Torres, A. (2010): Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*, 363, 1812-1821.
41. Zain, J.M., O'Connor, O. (2010): Targeted treatment and new agents in peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 92, 33-44.

7. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Martin Gramatzki für die Überlassung des Themas, die stetige Diskussionsbereitschaft und Geduld, die ausgesprochen freundliche Betreuung und ununterbrochene Unterstützung sowie die schöne Zeit meiner ärztlichen Tätigkeit in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich Frau Marianne Helweg für ihre Hilfestellung bei der Datenaufbereitung aussprechen. Herrn Dr. med. Andreas Günther danke ich für die engagierte Unterstützung bei der Anfertigung der Publikation. Herrn Dr. med. Thorsten Raff möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein besonderer Dank geht an alle Stammzell- und Blutspender, ohne die die Behandlung unserer Patienten nicht möglich gewesen wäre.

8. Lebenslauf

Name: Anna Czajczyńska
Geburtsdatum: 15.07.1982
Geburtsort: Posen, Polen
Familienstand: Ledig
Nationalität: Polnisch

Schul Ausbildung und Schulabschluss

1989 - 1997	Grundschule, Kalisz, Polen
1997 - 2001	Oberschule (Adam Asnyk Lyzeum in Kalisz, Polen)
05/2001	Abitur, Kalisz, Polen

Studium und Studiumabschluss

2001 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität in Breslau, Polen
2005 - 2006	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät an der Ruhr-Universität Bochum (Erasmus- Programm)
06/2007	Diplom Humanmedizin, Breslau, Polen
10/2007 - 10/2008	AiP im 4. Klinischen Militärkrankenhaus in Breslau, Polen
09/2008	Staatsexamen; Breslau, Polen
11/2008	Approbation zur Ausübung des Arztberufs, Polen

Ärztliche Tätigkeit

seit 03/2009	Assistenzärztin am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
03/2009-04/2009	I. Medizinische Klinik
04/2009- 06/2014	II. Medizinische Klinik Sektion für Stammzell- und Immuntherapie
seit 07/2014	I. Medizinische Klinik

Publikation

2012- 2013	Datenaufbereitung und Anfertigung der Publikation
------------	---

11/2013 Publikation:
Czajczynska, A., Günther, A., Repp, R., Humpe, A., Schub, N., Raff, T., Nickelsen, M., Schrauder, A., Schrappe, M., Kneba, M., Gramatzki, M. (2013): Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant, 19, 1632-1637.